



**Universidad de Málaga
Facultad de Medicina**

**Departamento de Fisiología Humana y de la
Educación Física y Deportiva**

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO DEL LENGUAJE EN PACIENTES AFÁSICOS CRÓNICOS. EFECTO DE LA MEMANTINA

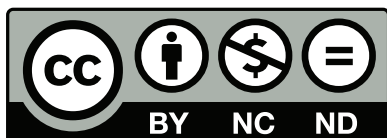
**Miguel Ángel Barbancho Fernández
Málaga, enero 2010**



SPICUM
servicio de publicaciones

AUTOR: Miguel Ángel Barbancho Fernández

EDITA: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

Al inicio de esta Tesis Doctoral, quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que a lo largo de su realización han aportado su ayuda para lograr la culminación de este proyecto:

Al **Prof. D. J. Pablo Lara Muñoz**, al que considero un gran amigo y persona con cualidades humanas inigualables, me gustaría expresarle mi más sincero y especial agradecimiento por todas las atenciones, consejos y apoyos mostrados hacia mi persona, no sólo en la consecución de este trabajo, sino desde el inicio de nuestra amistad y por haberme inculcado desde mi llegada al Departamento todos los valores y conocimientos científicos necesarios para la realización de este trabajo.

Al **Prof. D. Marcelo L. Berthier Torres**, mi agradecimiento por sus excelentes cualidades personales y científicas que me han brindado una ayuda inestimable durante la preparación y realización de todo este trabajo en todas sus fases, por su ánimo, apoyo, asesoramiento y disponibilidad constante para la resolución de todos los problemas.

Al **Prof. D. Salvador González Barón**, mi más sincera gratitud por toda la confianza depositada desde mi incorporación al Departamento como Alumno Interno y por introducirme en el mundo de la investigación y la docencia. Sus más que demostradas cualidades científicas y dilatada experiencia investigadora, van a la par de sus extraordinarias cualidades humanas, siendo la inspiración y el modelo a seguir, en todos los aspectos, por los nuevos investigadores que comenzamos nuestra formación.

Al **Prof. D. Marc Stefan Dawid Milner**, al que quiero agradecerle su inmejorable trato y el haberme aportado su enorme experiencia, que ha sido muy importante para mi formación tanto investigadora como humana. Sus constantes muestras de apoyo y permanente disposición para prestar cualquier ayuda son muestras de sus excelentes cualidades, siendo el artífice de un ambiente de trabajo inigualable.

Al Prof. **D. José Ángel Narváez**, por su ejemplo como gran investigador y docente, siempre preocupado por la formación y la creación de oportunidades para las nuevas generaciones que se van incorporando a la Universidad.

Al Prof. **D. José Ángel Aguirre**, por su labor como Secretario del Departamento y su continua disposición a resolver cualquier tipo de duda o dificultad que haya surgido.

A los Profesores **Zaida Díaz, Rafael Ruiz, Amelia Díaz, Víctor Manuel López, Manuel Narváez y Álvaro Milán**, por su continuo y sincero interés en la evolución de este trabajo y sus palabras de ánimo.

A la **Profa. María García**, por el constante apoyo mostrado y su inestimable ayuda en el asesoramiento y resolución de las dificultades administrativas encontradas.

A **Cristina Green** por su trato amable en todo momento y los consejos prestados en aspectos metodológicos y bibliográficos de este trabajo. A **Natalia y Rocío** por brindarme continuas palabras de aliento.

A **Friedmann Pulvermüller** por su asesoramiento y guía en las dudas metodológicas encontradas en el estudio.

A **Estrella e Isa** por su disposición constante a resolver cualquier tipo de problema, siempre con buen humor y palabras de ánimo.

A **Laura y José Luis**, mis grandes amigos que siempre están ahí cuando se les necesita. Mi agradecimiento por su cariño y amistad incondicionales.

A **David Frontán**, por su disposición a resolver cualquier duda técnica y aportar ideas frescas y novedosas para la presentación de este trabajo.

A **Laboratorios Lundbeck**, por el soporte y la ayuda prestada para la consecución de este trabajo.

A mi esposa **Patricia**, con la que comparto mi vida, y que siempre está a mi lado en los momentos buenos y malos, apoyándome en las dificultades y siempre aportando una visión positiva de la vida. Su capacidad de trabajo constante y bien hecho son un ejemplo a seguir y me ha ayudado a crecer no sólo científicamente sino también como persona.

A mis padres, **Fuensanta y Juan Pedro (†)**, por ser ejemplo de vida, y enseñarme los conceptos de familia, respeto y amor. Por su apoyo incondicional y los sacrificios constantes realizados para que mi formación fuera la mejor posible, por fomentar en mí el deseo de saber y haberme permitido llegar a donde estoy actualmente.

A mi hermano **Juan Pedro, a Almudena y mis sobrinos**, por sus constantes palabras de apoyo, ánimo y la comprensión mostrada en los momentos difíciles.

A mis **tíos y primos** por estar siempre a mi lado apoyándome en todo momento.

A **Jorge, Tere y Tere hija**, por su cariño y hacerme sentir uno más de la familia.

Al personal del **CIMES** y en general a todas y cada una de las personas que han compartido conmigo la realización de esta tesis doctoral, a los que les agradezco haber estado a mi lado brindándome todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Índice

1. Introducción.....	3
1.1. Introducción al estudio de la afasia. Nuevas perspectivas terapéuticas	3
1.1.1. Definición y concepto de la afasia.....	3
1.1.2. Clasificación de los tipos de afasia	5
1.1.3. Características de la afasia crónica postictus	15
1.1.4. Evaluación neurocognitiva de la afasia	21
1.1.4.1. Evaluación del lenguaje oral y escrito	21
1.1.4.2. Test neuropsicológicos en la evaluación del lenguaje y la afasia	24
1.1.5. Nuevas perspectivas terapéuticas en el tratamiento de la afasia	27
1.1.5.1. Actualización en el tratamiento logopédico de la afasia: REGIA.....	27
1.1.5.2. Actualización en el tratamiento farmacológico de la afasia: sistemas neurotransmisores implicados	35
1.1.5.3. Eficacia de la memantina en el tratamiento del deterioro cognitivo: posible aplicación en el tratamiento de la afasia.....	41
1.2. Potenciales evocados y lenguaje	48
1.2.1. Bases eléctricas y biológicas del Electroencefalograma.....	49
1.2.2. Definición, aplicaciones y técnica de adquisición de los potenciales evocados	50
1.2.3. Análisis y estudio de los potenciales evocados	56

1.2.4. Potenciales evocados sensoriales y cognitivos	58
1.2.4.1. Aspectos generales.....	58
1.2.4.2. Aplicaciones de los potenciales relacionados con eventos en el estudio del lenguaje	60
1.2.4.3. Aplicaciones de los potenciales relacionados con eventos en el estudio de la afasia	67
2. Objetivos	71
3. Material y Métodos	75
3.1. Sujetos del estudio	77
3.1.1. Población de estudio.....	77
3.1.2. Criterios de inclusión y exclusión	78
3.1.3. Evaluaciones y fármaco	81
3.1.3.1. Evaluaciones de los sujetos	81
3.1.3.2. Fármaco empleado y dosis	84
3.2. Equipo y material empleado	87
3.2.1. Equipo y material empleado para la evaluación neurofisiológica	87
3.2.2. Evaluación de la afasia	90
3.2.3. Programa de rehabilitación del lenguaje: REGIA.....	92
3.3. Protocolo de estudio.....	96
3.3.1. Preparación del paciente y de la habitación de registro.....	96
3.3.2. Obtencion del EEG continuo.....	98
3.3.3. Realización de la tarea del estudio	101

3.3.4. Análisis offline	102
3.3.5. Caracterización electrofisiológica mediante potenciales evocados	104
3.4. Análisis estadístico	107
3.4.1. Variables estudiadas.....	107
3.4.2. Estadística descriptiva	108
3.4.3. Estadística comparativa	108
4. Resultados	111
4.1. Estadística descriptiva	113
4.1.1. Estadística descriptiva del grupo control de sujetos sanos	113
4.1.2. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina o placebo	116
4.1.2.1. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina.....	116
4.1.2.2. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron placebo	124
4.2. Estadística comparativa	131
4.2.1. Estadística comparativa de las variables sociodemográficas del grupo control de sujetos sanos con el grupo de pacientes afásicos.....	131
4.2.2. Estadística comparativa de las variables sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina o placebo	131

4.2.3. Estudio comparativo intra e intergrupos de la evolución de la afasia con la Western Aphasia Battery	133
4.2.3.1. Estudio comparativo intragrupos del valor del cociente de afasia en las cuatro evaluaciones entre los grupos de pacientes que recibieron memantina o placebo	133
4.2.3.2. Estudio comparativo intergrupos del valor del cociente de afasia en las cuatro evaluaciones entre los grupos de pacientes que recibieron memantina o placebo	134
4.2.4. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos en la evaluación basal	136
4.2.4.1. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con memantina	136
4.2.4.2. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con placebo	137
4.2.4.3. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con memantina y el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con placebo	138
4.2.5. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo control y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos	143

4.2.5.1. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con memantina	143
4.2.5.2. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos entre el grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con placebo	144
4.2.6. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos en las cuatro evaluaciones en los grupos de memantina y placebo.....	151
4.2.6.1. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos en las cuatro evaluaciones en los pacientes que recibieron tratamiento con memantina.....	151
4.2.6.2. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los potenciales relacionados con eventos en las cuatro evaluaciones en los pacientes que recibieron tratamiento con placebo	161
4.2.7. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud de los potenciales relacionados con eventos en los pacientes que recibieron tratamiento con memantina o placebo	170
4.2.8. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia de la Western Aphasia Battery	179

4.2.8.1. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia en los pacientes que recibieron memantina.....	179
4.2.8.2. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia en los pacientes que recibieron placebo	180
4.2.8.3. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia en los pacientes que recibieron memantina y placebo.....	182
4.2.9. Estudio comparativo intergrupos de las correlaciones entre las diferencias de medias de la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia.....	184
5. Discusión	187
5.1. Sujetos del estudio y metodología empleada	189
5.1.1. Características generales de los sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes afásicos	192
5.1.2. Condiciones generales necesarias para el registro electroencefalográfico. Diseño de la tarea de lenguaje	196
5.1.3. Análisis posterior para la obtención de los ERPs y de la cartografía cerebral.....	201
5.2. Estudio doble ciego, aleatorizado y con placebo del efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: evaluación neurocognitiva y caracterización neurofisiológica	206

5.2.1 Efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: evaluación neurocognitiva de su eficacia a través de la Western Aphasia Battery	207
5.2.2. Estudio en sujetos sanos y en pacientes afásicos crónicos post-ictus de la caracterización neurofisiológica mediante ERPs en una tarea de lectura silenciosa de palabras.....	211
5.2.3. Normalización de las características de los ERPs en los pacientes afásicos tras la administración de memantina. Comparación con los ERPs de los sujetos sanos.....	218
5.2.4 Efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: caracterización neurofisiológica mediante ERPs	221
6. Conclusiones.....	235
7. Bibliografía	239
8. Índice de figuras	291
9. Índice de tablas	299
10. Índice de abreviaturas	305

Introducción

1. INTRODUCCION

1.1. Introducción al estudio de la afasia. Nuevas perspectivas terapéuticas.

1.1.1. Definición y concepto de la afasia:

La afasia se define como la pérdida total o parcial de los procesos implicados en la formulación y comprensión del lenguaje que son secundarios al daño cerebral adquirido de una red neuronal distribuida en estructuras corticales y subcorticales del hemisferio cerebral izquierdo (McNeil et al, 2001). Actualmente, se considera a la afasia como un trastorno cognitivo multimodal que afecta no solo a la comprensión auditiva, lenguaje oral, lectura y escritura, sino también a otros procesos cognitivos como la atención y la memoria (McNeil et al, 2001; Berthier, 2005; Kertesz, 1997; Hillis, 2007).

La afasia compromete muchos aspectos importantes de la vida de la persona que la sufre, incluyendo la capacidad para mantener relaciones recíprocas con otras personas, trabajar productivamente y participar en todo tipo de actividades sociales (Chapey et al, 2001; LPAA, 2000; Lyon, 1998; Lyon et al, 1989).

La recuperación de la afasia es posible aún en casos graves y aunque la terapia del lenguaje continua siendo el método de elección, su eficacia aún no ha sido demostrada de forma concluyente (Basso, 2005; Robey, 1998; Bhogal et al, 2003b).

Durante las dos décadas pasadas, se ha intentado integrar la información proveniente de diferentes campos del conocimiento para poder diseñar terapias del lenguaje prolongadas e intensivas y suplementar estas técnicas con el uso de otras estrategias terapéuticas como el tratamiento farmacológico.

El trastorno afásico se caracteriza por trastornos en la emisión de los elementos sonoros del habla (parafasias), déficit de la comprensión y trastornos de la denominación (anomia) (Goldstein, 1948).

A veces se utiliza el término disfasia para referirse a esta patología, pero éste es un término ambiguo y es preferible utilizar el de afasia para no producir equívocos.

En el cuadro afásico raramente hay una abolición total de las capacidades expresivas; aunque en la fase inicial pueda observarse esta abolición total, normalmente siempre se conservan elementos hablados, incluso en las afasias más graves (Albert et al, 1981).

Al tratarse de un trastorno de la capacidad del cerebro para elaborar lenguaje, debe tenerse en cuenta que se pueden ver afectadas todas las modalidades lingüísticas. Por lo tanto, el trastorno no se reduce a la expresión o comprensión hablada, sino también a la escrita.

En general, las capacidades expresivas del lenguaje gestual también se ven mermadas, así como otras modalidades de éste de las que el sujeto pudiera disponer (Morse, lenguaje de signos del sordomudo, etc.) (Benson et al, 1996).

El lenguaje es el resultado de la actividad de una organización neuronal responsable de la integración y la emisión de los mensajes lingüísticos. La desorganización de esta actividad como resultado de una lesión cerebral constituye el síndrome afásico (Goldstein, 1948; Benson et al, 1996).

La exploración de los aspectos lingüísticos que permanecen conservados, los que han sido destruidos y los que se muestran alterados son fundamentales para el correcto diagnóstico y tratamiento del cuadro (Alajouanine, 1968; Darley, 1982).

El lenguaje del paciente afásico es el resultado de las actividades globales del cerebro al igual que para los sujetos normales, si bien, por efecto de la lesión, estas actividades lingüísticas responden a una forma de organización diferente causada por las supresiones, desviaciones, inhibiciones o liberaciones de los numerosos sistemas funcionales afectados por la lesión cerebral (Kertesz, 1985; Kertesz, 1979).

Es muy importante tener en cuenta que una perturbación del lenguaje no siempre significa que la lesión ha destruido la función correspondiente, sino que, en muchas ocasiones, solamente ha afectado a algunos de los elementos imprescindibles para que esta función se utilice correctamente. De esta manera, las capacidades lingüísticas del afásico deben contemplarse como el resultado final de las funciones alteradas y las funciones preservadas en el cerebro del paciente.

Otro punto a destacar es que cuando se realiza el estudio de un sujeto afásico no sólo hay que centrarse en el problema del lenguaje. Puesto que pueden desorganizarse distintos sistemas funcionales (Luria, 1970), es necesaria la exploración exhaustiva del conjunto de sus funciones neuropsicológicas (Hécaen, et al 1978; Hécaen, 1972; Kertesz, 1979; Goodglass et al, 1986; Goodglass, 1993).

1.1.2. Clasificación de los tipos de afasia:

El trastorno afásico es básicamente uno, si bien se observan una serie de grupos semiológicos predominantes como consecuencia fundamentalmente de la localización anatómica de la lesión causal y, en segundo lugar, como consecuencia de las peculiaridades biológicas de la organización cerebral de cada sujeto, aunque éste sigue un patrón mayoritariamente uniforme en la especie humana (Jackobson et al, 1964; Godfrey, 2002).

Los patrones más clásicamente utilizados se muestran en la siguiente clasificación: (Tabla 1-2)

- a. Afasia de Broca
- b. Afasia de Wernicke
- c. Afasia global
- d. Afasia de conducción
- e. Afasias transcorticales:
 - e.1. Transcortical motora
 - e.2. Transcortical sensorial
 - e.3. Transcortical mixta
- f. Afasia anómica
- g. Afasia por lesión subcortical

a. Afasia de Broca

La afasia motora o de Broca se caracteriza por una expresión verbal muy afectada y una comprensión relativamente mejor, aunque también afectada (Schuell et al, 1964). El lenguaje espontáneo puede presentar una alteración importante de los mecanismos articulatorios, un vocabulario restringido, agramatismo y reducción significativa de la longitud de la frase; se producen parafasias fonémicas y cada elemento sonoro requiere un esfuerzo particular para ser articulado, de ahí que este tipo se pueda denominar también como “afasia no fluente”. Además no es infrecuente que se pueda presentar agrafia y en ocasiones apraxia ideomotora acompañantes.

La mayoría de pacientes con afasia motora presentan además un déficit motor, más o menos grave, del hemicuerpo derecho como consecuencia de alteraciones de otras funciones cerebrales controladas por las áreas dañadas (Albert, 1981;Benson et al, 1996).

Los estudios actuales de neuroimagen confirman la relación de la afasia de Broca con lesiones extensas que afectan la zona del pie de la tercera circunvolución frontal del hemisferio izquierdo y las áreas adyacentes, entre ellas, las áreas rolándicas de la región parietal y en profundidad hasta los ganglios basales. Cuando la lesión se restringe al área de Broca, habitualmente la afectación del lenguaje es moderada y la recuperación buena o bastante buena (Freud S, 1973; Benson et al, 1996; Kreissler et al, 2000).

b. Afasia de Wernicke

En la afasia sensorial o de Wernicke, el lenguaje presenta una articulación fluida, aunque con abundantes parafasias (trastorno del lenguaje que consiste en la dificultad para elegir el término o fonema adecuado, siendo frecuente la aparición de rodeos o circunloquios para referirse al término deseado.) y un trastorno grave de la comprensión. Las parafasias pueden ser de tipo fonémico o semántico y se altera la utilización de los elementos gramaticales (disintaxis, paragramatismo). La lectura y la escritura están afectadas de forma similar (Schuell et al, 1964).

El trastorno de la comprensión tiene su origen en la alteración de la discriminación fonémica y en la pérdida de la capacidad para comprender los elementos sintácticos y semánticos. Cuando la producción de parafasias es muy importante, el lenguaje se convierte en ininteligible y recibe el nombre de jerga o lenguaje jergafásico. La producción lingüística es fluida y abundante, con una prosodia y entonación aparentemente correctas, aunque el lenguaje carece de significado por la invasión masiva de parafasias fonémicas. Suele acompañarse de logorrea y sugiere un fenómeno de desinhibición que podría relacionarse con la falta de *feedback* auditivo de la producción fonológica y léxica. Es característico

que todo ello se acompañe de anosognosia (falta de conciencia del déficit) (Jackobson et al, 1974; Benson et al, 1996).

Cuando la jergafasia es de predominio semántico, el lenguaje es también muy poco inteligible por las sustituciones constantes de unas palabras por otras (parafasias verbales) y la presencia de fenómenos disintácticos, aunque, como en el caso de la jerga fonémica, la prosodia y la entonación están preservadas. La anosognosia y la tendencia a la logorrea completan un cuadro clínico que debe diferenciarse del lenguaje incoherente de la demencia, si bien el inicio agudo después de una lesión cerebral en el caso de la afasia por lesión focal, en contra de un comienzo insidioso y en ausencia de datos neurorradiológicos de lesión en el caso de un trastorno degenerativo, son elementos de la historia clínica suficientemente definitorios (Benson et al, 1996).

La lesión característica de la afasia de Wernicke radica en el tercio posterior de la primera y segunda circunvolución temporal del hemisferio izquierdo. El giro de Heschl y la circunvolución supramarginal son regiones que también pueden afectarse (Benson et al, 1996).

c. Afasia global

El término de afasia global se utiliza cuando están gravemente afectadas tanto las funciones expresivas como las receptivas del lenguaje. Al principio del cuadro el paciente suele presentar una abolición total de las emisiones lingüísticas. Pasados unos días o semanas, aparecen algunos elementos automatizados y en ocasiones producciones estereotipadas. Cuando se producen estereotipias, pueden utilizarse con una entonación adecuada a la intención comunicativa del paciente, aunque en el caso de que la estereotipia consista en una palabra o conjunto de palabras, éstas carezcan de relación real con la situación o la

intención comunicativa (Albert, 1981; Benson et al, 1996).

Por el contrario, las formulaciones automáticas pueden ayudar, en ocasiones, a iniciar conatos de comunicación, si bien ésta pronto se ve frustrada por la imposibilidad por parte del paciente de efectuar un lenguaje proposicional propiamente dicho. Otras veces, los propios automatismos distorsionan la comunicación al ser articulados con una intención comunicativa distinta u opuesta al significado real de las palabras emitidas. Por ejemplo, es habitual la utilización errónea de las palabras 'sí' y 'no', con la consiguiente confusión y a veces desesperación de la familia y del propio paciente. Los automatismos también pueden ser en forma de palabras malsonantes, en cuyo caso una susceptibilidad mal aplicada puede llevar a los familiares a tratar de reprimir las producciones espontáneas del paciente, con el consiguiente incremento de su frustración (Schuell et al, 1964).

El estado emocional de los pacientes con afasia global suele tender a la depresión como reacción a su dificultad comunicativa y a la afectación motora (hemiplejía), que suelen ser la regla en este tipo de afasia. El tratamiento de este estado depresivo pasa por una atención adecuada a la rehabilitación funcional motora y la reeducación del lenguaje, así como por un soporte global del entorno social del paciente. En este sentido, es importante una atención amoldada al entorno familiar más inmediato, que debe ayudar y puede colaborar de forma muy efectiva en la adaptación del paciente a su nueva situación personal, familiar y social (Jackobson et al, 1964; Benson et al, 1996).

En general, los pacientes con afasia global presentan lesiones extensas en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, con afectación de las áreas frontoparietales y temporoparietales (Benson et al, 1996).

d. Afasia de conducción

La afasia de conducción es una entidad cuya existencia fue postulada por Wernicke en 1874, para referirse a la desconexión de la conducción de impulsos sensoriales hacia los mecanismos motores. En 1875, Lichtheim puso el acento en la afectación de la repetición que se producía en estos casos (Benson et al, 1996).

El lenguaje espontáneo muestra una articulación fluida, pero con presencia de trastornos anómicos y parafrasis fonémicas. La comprensión está relativamente preservada, si bien pueden observarse discretos problemas para la discriminación fonémica y la comprensión de frases. El dato semiológico más importante es una dificultad para la repetición (Schuell et al, 1964).

La lesión suele presentarse en la región posterior de la primera circunvolución temporal y la parte más inferior de la circunvolución supramarginal. En ocasiones, la lesión radica en la región insular y otras veces afecta el fascículo arcuato y la sustancia blanca subyacente a la circunvolución supramarginal. Siguiendo la tesis de Wernicke, el punto crucial radicaría en la región insular como zona de paso de las imágenes auditivas que deben transmitirse a los mecanismos motores (Benson et al, 1996).

e. Afasias transcorticales

El término afasia transcortical fue introducido por Wernicke en 1886, para rebautizar la denominada “afasias comisurales” de Lichtheim, y consistiría en la interrupción del proceso de transferencia del material auditivo verbal hacia la zona encargada de contener los conceptos. Tanto Lichtheim como Wernicke insistían en que los conceptos no se localizan

en ninguna área circunscrita, sino que son elaborados por un mecanismo cortical multisensorial.

Las afasias transcorticales pueden ser sensoriales (trastorno de la comprensión con expresión verbal fluida), motoras (alteración de la expresión verbal con buena comprensión) o mixtas. El dato característico de las afasias transcorticales es una repetición conservada (Albert, 1981 Berthier, 1999).

e.1. Afasia transcortical sensorial

Los sujetos afectados por este tipo de afasia presentan un trastorno importante de la comprensión con una expresión verbal fluente, muchas veces en forma de jerga semántica. La repetición está preservada. La lesión suele localizarse en la región temporoccipital y algunas ocasiones en las áreas parietoccipitales (Schuell et al, 1964).

Pueden evolucionar hacia una mejoría, aunque suele persistir la anomia y la tendencia a los circunloquios (Benson et al, 1996).

e.2. Afasia transcortical motora

Los pacientes con esta clase de afasia presentan una afectación importante de la expresión verbal con comprensión conservada y buena capacidad de repetición (Benson et al, 1996).

La lesión suele localizarse en el área motora suplementaria (porción superior de la región parasagital) del lóbulo frontal dominante. La recuperación puede ser buena, aunque puede dejar problemas anómicos residuales de carácter discreto (Schuell et al, 1964; Berthier, 1999).

e.3 Afasia transcortical mixta

Es un trastorno grave del lenguaje caracterizado por la alteración tanto de la comprensión como de la expresión verbal, si bien se conserva una buena capacidad para la repetición. De hecho, representa una combinación de la afasia motora transcortical y afasia sensorial transcortical (Schuell et al, 1964).

Las lesiones causales suelen ser múltiples y afectar a zonas corticales y subcorticales alrededor de las áreas del lenguaje. Por ello, se ha denominado a este síndrome “aislamiento del área del lenguaje”. Habitualmente el pronóstico es malo, con poca recuperación del lenguaje (Benson et al, 1996; Berthier, 1999).

f. Afasia anómica

La alteración de la capacidad para denominar (anomia) es el más común de los trastornos afásicos. Cuando este trastorno es muy marcado, el lenguaje espontáneo se ve plagado de circunloquios que tratan de suplir la falta del nombre, o bien el paciente recurre a utilizar palabras “de relleno” (sí, hombre; bueno; sabe usted; etc.) y generalizaciones inespecíficas (una cosa; aquello; etc.) (Albert, 1981).

La anomia es un dato semiológico importante que debe tenerse en cuenta y explorarse adecuadamente en cualquier tipo de afasia. El rendimiento en las pruebas de denominación suele reflejar la gravedad de la afasia independientemente del tipo semiológico de ésta.

Pueden observarse problemas anómicos como consecuencia de lesiones en diversas localizaciones cerebrales, puesto que los mecanismos neuronales de la generación del nombre son procesos complejos interrelacionados con los restantes mecanismos cognitivos e

intelectuales, y no se localizan específicamente en ninguna área focal determinada. No obstante, los trastornos anómicos más marcados se presentan en lesiones de la región angular (corteza de asociación multimodal de las áreas parieto-temporoccipitales) o de la zona posterior de la tercera circunvolución temporal (área 37) del hemisferio dominante (Schuell et al, 1964, Crosson et al, 1997).

g. Afasias por lesión subcortical

Las lesiones de las estructuras subcorticales del hemisferio cerebral izquierdo, además de originar problemas motores con las subsiguientes manifestaciones disártricas, pueden provocar trastornos del lenguaje de características afásicas. La semiología resultante puede ser diversa, desde problemas de fluencia y articulación hasta trastornos de la comprensión del lenguaje, pasando por fenómenos anómicos, con neologismos y fenómenos de jerga. También se han descrito fenómenos de perseveración, trastornos de la repetición, apraxia verbal y agrafia. Si la lesión subcortical es extensa, puede provocar afasia global. La diversidad de estructuras subcorticales que pueden afectarse provoca que, en estos casos, el tipo de trastorno del lenguaje pueda ser muy variado, dependiendo de la exacta localización de la lesión (Albert, 1981; Crosson et al, 1997).

	Broca	Wernicke	Global	Anómica
Lenguaje conversacional	No fluente	Fluente parafrásico	No fluente	Fluente, vacío
Comprensión lenguaje hablado	Relativamente normal	Anormal	Anormal	Normal o defecto leve
Repetición lenguaje hablado	Anormal	Anormal	Anormal	Buena
Denominación por confrontación	Anormal	Anormal	Anormal	Defectuosa
Lectura				
Voz alta	Anormal	Anormal	Anormal	Buena
Comprensión	Normal o anormal	Anormal	Anormal	Buena a defectuosa
Escritura	Anormal	Anormal	Anormal	Buena a defectuosa

	Afasia de conducción	Afasia transcortical sensorial	Afasia transcortical motora	Afasia transcortical mixta
Lenguaje conversacional	Fluente o parafrásico	Fluente, parafrásico, ecológico	No fluente	No fluente con ecolalia
Comprensión lenguaje hablado	Bueno a normal	Muy anormal	Relativamente normal	Muy defectuosa
Repetición lenguaje hablado	Anormal	Buena a excelente	Buena a anormal	Buena
Denominación por confrontación	Usualmente anormal	Defectuosa	Defectuosa	Muy defectuosa
Lectura				
Voz alta	Anormal a defectuoso	Defectuosa	Defectuosa	Defectuosa
Comprensión	Buena a normal	Defectuosa	Con frecuencia buena	Defectuosa
Escritura	Anormal	Defectuosa	Defectuosa	Defectuosa

Tabla 1 y 2. Resumen de las características fundamentales del lenguaje en los distintos tipos de afasia. (Perea-Bartolomé, 2001)

1.1.3. Características de la afasia crónica postictus:

La afasia postictus al igual que la afasia por otras causas, ocasiona una serie de consecuencias negativas en la comunicación, estado de ánimo, conducta, calidad de vida y actividad sociolaboral.

Los accidentes cerebro-vasculares (ACV) representan el trastorno neurológico más frecuente y grave por su frecuencia en el mundo y suponen la tercera causa de muerte en los países industrializados. En Europa, la incidencia anual de ACV en las edades comprendidas entre 25-74 años varía entre 318 y 372 por 100.000 habitantes en hombres y entre 195 y 240 por 100.000 habitantes en mujeres (Stegmayer et al, 2003; Pedersen et al, 2004; Laska et al, 2001). La afasia es, sin lugar a dudas, el déficit cognitivo más devastador secundario al ACV, hasta el extremo de que algunos pacientes consideran que con la alteración del lenguaje han perdido su identidad personal (Albert, 1998). La incidencia de la afasia secundaria a ictus agudo oscila entre el 21 y 38% (Pedersen et al, 2004; Pedersen et al, 1995; Laska et al, 2001; Wade et al, 1986; Kauhanen et al, 2000).

En individuos diestros, la afasia es casi siempre secundaria a lesiones que afectan al hemisferio cerebral izquierdo y, excepcionalmente (2 al 10%), ocurre tras lesiones restringidas al hemisferio derecho (afasia cruzada) (Pedersen et al, 1995; Wade et al, 1986; Alexander, 1997). La lesiones del hemisferio izquierdo que causan afasia afectan a la corteza perisilviana y estructuras subyacentes, incluyendo los ganglios basales, la cápsula interna, la sustancia blanca periventricular y otras estructuras irrigadas por la arteria cerebral media (Alexander, 1997).

Por el contrario, las afasias secundarias a infartos en territorios vasculares “frontera” entre las arterias cerebral media y anterior o entre las arterias cerebral media y posterior son menos frecuentes. Los infartos isquémicos son responsables del 80% de los ACV, mientras que las

hemorragias son menos frecuentes y su localización no está limitada a un territorio vascular específico (Pedersen et al, 2004; Alexander, 1997).

La afasia global (pérdida total del lenguaje) y otras afasias de difícil clasificación clínica representan el 50 % de los casos ingresados en unidades de ictus, especialmente en pacientes que tienen historia previa de eventos vasculares (Godefroy et al, 2002), mientras que las afasias clásicas (anomia, Broca, conducción, Wernicke, y transcorticales) son más frecuentes en aquellos pacientes que sufren el primer ictus (Pedersen et al ,2004; Laska et al, 2001; Kertesz, 1979).

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la afasia postictus se asocia a un aumento de la mortalidad en las etapas aguda y crónica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con afasia aguda fallecen durante el ingreso y la elevada mortalidad descrita en las fases tardías (50%) es la consecuencia de nuevos ACV secundarios a fibrilación auricular.

La recuperación de la afasia postictus, al igual que las producidas por otras causas, es posible inclusive en casos graves y esto se refleja en que virtualmente todas las afasias evolucionan a formas más leves durante el primer año (Pedersen et al, 1995; Pedersen et al, 2004; Laska et al, 2001; Nicholas et al 1993). Los estudios longitudinales de recuperación espontánea han mostrado que la mayor recuperación acontece en los primeros 2 ó 3 meses tras el ACV, siendo la progresión de la mejoría menos apreciable en los meses siguientes para alcanzar un estabilidad alrededor del año. Por tanto, un aspecto importante a investigar sería comprobar la eficacia de las terapias aplicadas con posterioridad al año (Kauhanen et al, 2000; Pedersen et al, 1995; Lendrem et all, 1985; Kertesz, 1997; Kertesz, 1984; OGREZEANU et al, 1994).

La recuperación de la afasia puede estar influida por varios factores entre los que juegan un papel indiscutible la severidad de la afasia (Pendersen et al, 1995; Laska et al 2001; Nicholas et al, 1993; Lendrem et al, 1985; Kertesz, 1997; Taylor Sarno, 1998a). Por el contrario la influencia de otros como la edad, el sexo, la educación, la imparcialidad, el tiempo desde el inicio y el lugar y tamaño de la lesión es más discutida (Kertesz et al, 1997; Basso, 2003).

Desde el punto de vista fisiopatológico, actualmente los modelos experimentales y estudios clínicos de las relaciones cerebro-comportamiento que usan la Resonancia Magnética y procedimientos estadísticos permiten establecer asociaciones más precisas entre las características de la afasia y el lugar específico de la lesión. (Kessler et al, 2000; Godefroy et al, 1998) Esto contribuye a una mejor predicción de los resultados así como a la identificación de candidatos para programas de rehabilitación específicos. (Naeser et al, 1998) Otras técnicas como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Resonancia Magnética funcional (Cappa et al, 1997; Weiller, 1998; Small et al, 2002; Kuest et al, 2002; Heiss et al, 2003), Magnetoencefalografía (Thomas et al, 1997), Estimulación Magnética Transcraneal (Kamada et al, 1997), etc han permitido una mejor comprensión de los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la afasia postinfarto así como de los procesos implicados en su recuperación.

Basándose en éstas técnicas algunos investigadores han sugerido que la recuperación de la afasia depende de la actividad de las regiones eloquentes del lenguaje en torno al área infartada o de la resolución parcial del área del infarto (Small et al 2002; Kuest et al, 2002; Heiss et al, 2003; Fridriksson et al, 2002; Hillis et al, 2002; Belin et al, 1996; Warburton et al, 1999; Heiss et al, 1999; Cao et al, 1999; Rosen et al, 2000) En la afasia aguda el mecanismo de recuperación más probable es la restitución del flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación en el área de

penumbra isquémica (Hiliss et al, 2002; Baron et al, 1999; Heiss et al, 2001). Algunos autores afirman que la reparación de circuitos en el hemisferio izquierdo dedicados originalmente a funciones lingüísticas se asocia a mejores resultados que con el reclutamiento de regiones homólogas en el hemisferio derecho (Heiss et al, 2003; Belin et al, 1996; Warburton et al, 1999; Heiss et al, 1999; Cao et al, 1999; Rosen et al, 2000). Por el contrario, los resultados de otros estudios de imágenes han mostrado que la recuperación de la afasia puede alcanzarse a través del traslado compensatorio de las funciones del lenguaje a las regiones homólogas derechas. (Weiller, 1998; Mimura et al, 1998; Weiller et al, 1995; Buckner et al, 1996; Ohyama et al, 1996). Este mecanismo es operativo cuando existe un daño extenso en las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo o previamente al infarto había circuitos neurales en el hemisferio derecho dedicados al lenguaje (Berthier, 1999; Berthier, 2002; Heiss et al, 2003; Heiss et al, 1999; Rosen et al, 2000).

La valoración de los déficits del lenguaje en la afasia es un área extremadamente importante y puede ser un prerrequisito para establecer recomendaciones empíricas para la práctica clínica de la rehabilitación de la afasia (Shallice, 1998; McCarthy et al, 1990; Saffran, 1997; Cicerone et al, 2000). Hay controversia sobre la metodología de valoración del lenguaje que debe ser empleada: uso de baterías estandarizadas (Laska et al, 2001; Alexander, 1997; Kertesz, 1979; Blumstein, 1997; Kertesz, 1997; Grodzinsky et al, 1999) vs un enfoque neurofisiológico cognitivo (Ellis et al, 1988; Dell, 1986; Levelt et al, 1999; Goldrick et al, 2002).

La evidencia acumulada sugiere que los síntomas de la afasia y su severidad global son mejor reconocidos usando baterías estandarizadas como la Western Aphasia Battery (WAB) o la Porch Index Of Communicative Abilities (PICA) (Pulvermüller et al, 2001; Walker-Batson et al, 2001; Berthier et al, 2003) y que la naturaleza de los déficits del lenguaje es valorada más adecuadamente por un enfoque

neurofisiológico cognitivo como la Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia (PALPA) (Pulvermüller et al, 2001).

En relación al tratamiento de la afasia postictus, el pilar fundamental es la terapia del lenguaje; aunque durante décadas esto fue controvertido (Laska et al, 2001; Taylor Sarno, 1998; Cicerone et al, 2000; Basso et al, 1979; Bhogal et al, 2003). Un meta-análisis efectuado por Robey (Robey, 1994) que estudiaba la efectividad del tratamiento de la afasia concluyó que si se iniciaba el tratamiento en el período agudo, la recuperación de los pacientes era casi dos veces superior a la de los individuos no tratados. Demostró además, que la terapia del lenguaje intensiva aplicada en un período corto de tiempo provee de mejores resultados que un régimen menos intensivo en un período de tiempo más largo. Se ha comprobado que estas técnicas de rehabilitación del lenguaje han dado lugar a una mejora significativa de la ejecución del lenguaje en estadios crónicos, incluso varios años después del inicio del infarto (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al, 2005; Meinzer et al, 2008; Barthel et al, 2008; Maher et al, 2006; Szaflarski et al, 2008; Pulvermüller et al, 2008; Richter et al, 2008; Hillis, 2001a; Hillis, 2001b; Hillis, 1991). En los últimos años, técnicas de rehabilitación específicas motivadas por modelos basados en las descripciones de los déficits afásicos de un individuo se han hecho muy populares (Cicerone et al, 2000; Howard, 1986; Nickels, 2002a). Estos tratamientos son ofrecidos a los pacientes con afasia crónica después de haber llegado a una meseta en la recuperación del lenguaje con las terapias convencionales.

Algunas terapias como la constraint induced-aphasia therapy (CIAT) (Pulvermüller et al, 2001), la modality-focused therapy (Kohn et al, 1990; Pulvermüller et al, 1993; Berthier et al, 2003; Nickels, 2002b; Franklin et al, 2002) y estrategias multimodales han mostrado resultados positivos en el tratamiento de la afasia. Otras técnicas de rehabilitación como la computer assisted aphasia therapy son efectivas a la terapia

guiada por el clínico en las afasias crónicas (Aftonomos et al, 1997; Fink et al, 2002). La community based aphasia treatment mejora la comunicación funcional en pacientes con afasias agudas y crónicas (Aftonomos et al, 1999).

La idea de usar fármacos para mejorar los déficits del lenguaje es novedosa y relativamente controvertida (Albert et al, 1988; Bachman et al, 1988; Small, 2004; Shisler et al, 2000; Bakheit, 2004). Los efectos potenciales de la farmacoterapia en el desarrollo del lenguaje en las afasias han sido valorados en un gran número de estudios como un adyuvante a la terapia del lenguaje. Los agentes que aumentan la actividad de los sistemas neurotransmisores depleccionados por las lesiones del infarto han mostrado que los déficits en el habla espontánea, nominación y comprensión son susceptibles a intervenciones farmacológicas (Bachman et al, 1988).

Entre los fármacos usados destacan entre otros el piracetam, la bromocriptina, la dexamfetamina y el donepezilo. Este último es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa con una acción central selectiva siendo un tratamiento paliativo efectivo y bien tolerado en la enfermedad de Alzheimer (Birks et al, 2000; Smith-Doody, 2003). Experiencia clínica preliminar en estudios de casos y pequeñas series sugieren que en pacientes sin demencia con lesiones vasculares, este fármaco puede mejorar los déficits de la afasia (Hughes et al, 2000), los déficits cognitivos focales (agnosia, apraxia y amnesia) (Tsz-Ming et al, 2001; Benke et al, 2003) y los déficits sensitivo-motores unilaterales (Berthier et al, 2003).

Al mismo tiempo, la farmacoterapia en conjunto con las técnicas de rehabilitación del lenguaje, puede proveer efectos beneficiosos adicionales al tratamiento únicamente con fármacos (Berthier, 2005; Small et al, 2004; Kessler et al, 2001; Walker-Batson et al, 2001).

1.1.4. Evaluación neurocognitiva de la afasia:

La exploración de la afasia suele comenzarse por la evaluación de la vertiente oral. Para la evaluación de todos los aspectos de la afasia, usamos una serie de tests que permiten estudiar exhaustivamente la función lingüística tanto en la vertiente de expresión o comprensión y de la expresión oral o escrita.

1.1.4.1 Evaluación del lenguaje oral y escrito

a. Evaluación de la expresión oral

La expresión oral puede analizarse de forma subjetiva desde el primer contacto con el paciente. A través del análisis del lenguaje espontáneo o por medio de la descripción por parte del sujeto de imágenes complejas (láminas), se puede constatar el estado de una serie de parámetros de gran interés en afasiología como son:

- Fluidez, entendida como la capacidad del sujeto para emitir un lenguaje sin esfuerzo, sin fatiga y a velocidad habitual para él
- Capacidad articulatoria, facilidad en el ámbito fonético y silábico
- Prosodia, línea melódica, entonación
- Capacidad para encontrar palabras en el lenguaje conversacional, contenido informativo en relación con la fluidez
- Forma gramatical, calidad de las construcciones gramaticales
- Parafasias en el lenguaje conversacional (Warrington et al, 1984; Crosson et al, 1997)

Podemos completar el estudio de la expresión oral analizando estos otros aspectos:

- Repetición: transposición audiofonatoria de letras, palabras sencillas, frases de mayor y menor probabilidad. La capacidad para repetir guiará nuestra decisión diagnóstica (afasias transcorticales, afasias de conducción, etc.)

- Denominación: evocación de elementos en asociación controlada y denominación dependiente de la vía de entrada perceptiva (auditiva, visual, táctil). A pesar de que las dificultades de evocación de términos están presentes en cualquier tipo de afasia, o incluso en sujetos no afásicos, este aspecto está significativamente afectado en pacientes con afasia anómica

- Secuencias automáticas, evocación seriada de números, días de la semana, meses del año, etc.

- Recitado, evocación de material previamente aprendido

- Canto y ritmo: Expresión oral y melodía

- Lenguaje narrativo, expresión oral con importante participación del procesamiento cognitivo frontal (Crosson et al, 1997; Goodglass H, 1993; Goodglass, 1986)

b. Exploración de la comprensión verbal

La exploración de la comprensión verbal comienza también en la entrevista. La observación de la conducta del sujeto, de sus respuestas a nuestras intervenciones, nos ofrece una idea de cómo se encuentra este aspecto. Sin embargo, no es esta fase de la exploración del lenguaje la mejor para valorar la comprensión verbal, ya que está cargada de empatía, gestualidad y automatismos conversacionales, que pueden

enmascarar un trastorno en comprensión verbal. Por este motivo, la comprensión verbal del paciente debe analizarse de forma independiente a través de instrumentos especialmente elaborados para ello (Warrington et al, 1984; Goodglass, 1993).

La exploración de la comprensión verbal requiere del examen de la capacidad del sujeto para la discriminación fonética, la comprensión de palabras, la comprensión de oraciones simples y la comprensión de estructuras lógicas gramaticales (Goodglass et al, 1986; Goodglass et al, 1993).

Todas las baterías generales que tratan de estudiar la afasia incluyen ampliamente el estudio de la comprensión verbal, introducen el concepto de grado de dificultad de la prueba comentado anteriormente y utilizan diferentes posibilidades de respuesta por parte del paciente. Así, algunos tests de comprensión verbal requieren del sujeto respuestas gestuales; otros demandan respuestas por designación de elementos, dibujos, palabras, partes del cuerpo, etc.; algunas pruebas evalúan la comprensión verbal a través de respuestas 'sí/no' y otras mas complejas solicitan la interpretación de hechos, textos, etc. Además, existen tests especialmente diseñados para analizar este aspecto como el Token Test (De Renzi, et al, 1962; De Renzi, et al, 1978).

La exploración de la comprensión verbal es una parte importante para el diagnóstico de la afasia y para el establecimiento de un plan terapéutico. Este área de exploración aparece significativamente afectada en pacientes con afasias posteriores, afasia de Wernicke y afasia transcortical sensorial.

c. Exploración de la expresión escrita

De gran interés en las formas puras de afasia, depende mucho del nivel educacional previo del paciente, de su profesión, hábitos y costumbres.

Deben explorarse los rendimientos en: mecánica de la escritura (explorada a través del análisis de la escritura espontánea, de la firma, etc.); escritura seriada (de números, días de la semana, meses del año, etc.); dictado (de letras elementales, números, palabras, frases); copia (de letras, palabras, frases simples y complejas); capacidad para encontrar palabras escritas; capacidad para elaborar oraciones y frases, y escritura narrativa (Goodglass et al, 1986).

d. Exploración de la comprensión escrita

Al igual que la expresión escrita, depende de los años de educación del paciente, de su profesión, hábitos y costumbres. Es también interesante en el estudio de las formas puras de afasia. Se debe analizar tanto la capacidad del sujeto para la lectura en voz alta, como para la comprensión de lo leído. Deben explorarse los rendimientos en discriminación de símbolos, discriminación de palabras, asociación fonética, lectura de oraciones y frases (Perea-Bartolomé, 2001).

1.1.4.2. Test neuropsicológicos en la evaluación del lenguaje y la afasia

Hay una gran variedad de test usados para evaluar el lenguaje oral y escrito. Los más usados en nuestro ámbito son los siguientes: (Peña-Casanova et al, 2004)

a. Pruebas para evaluar las afasias

-Test de Boston para el diagnóstico de la Afasia (Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)): Valoración sistemática de las distintas capacidades inherentes al lenguaje en pacientes afásicos.(Goodglass et al, 1986)

-Test de afasias para bilingües (TAB). (Bilingual Aphasia Test (BAT)): Evaluación de las capacidades lingüísticas en las distintas lenguas de un bilingüe o políglota (Paradis, 1987)

-Western Aphasia Battery (WAB) (Kertesz, 1990): Evaluar el diagnóstico taxonómico y valorar los cambios globales de la afasia durante la evolución del tratamiento. Ha sido uno de los tests usados para evaluar a nuestros pacientes

El WAB es una escala multidimensional adecuada para establecer el diagnóstico taxonómico y valorar los cambios globales de la afasia durante la evolución de la misma. Es útil para evaluar los cambios presentados por los pacientes que siguen una terapéutica determinada.

Dentro de este test, se encuentran varios subtests verbales que exploran aspectos concretos de la esfera del lenguaje del sujeto. Estos subtests son los siguientes:

- 1)lenguaje espontáneo (contenido de información, fluencia),
- 2)comprensión auditiva (respuestas si / no, reconocimiento auditivo-verbal y órdenes secuenciales),
- 3) repetición

4) denominación (denominación de objetos, fluencia semántica, completar oraciones y respuesta a preguntas) (Kertesz, 1979; Kertesz, 1990)

b. Pruebas para evaluar la comprensión verbal

-Test de fichas (Token Test): Evalúa la comprensión auditiva en pacientes afásicos. (De Renzi et al, 1962; De Renzi et al, 1978)

c. Pruebas para evaluar la denominación

-Test de denominación de Boston. (Boston Naming Test (BNT)): Valora la capacidad de denominación por confrontación visual (Kaplan et al, 1978)

-Test de nombres de categorías específicas. (Category Specific Names Test (CSNT): Detecta problemas de denominación que a la vez puedan ser de categoría específica. Detección de dificultades en la identificación de objetos que también puedan ser de categoría específica (Mc Kenna, 1997)

-Batería de denominación de objetos y acciones. (Object and Action Naming Battery (OANB)): Valora aspectos específicos de la denominación en pacientes afásicos (Druks et al, 2000)

d. Pruebas para la evaluación psicolingüística oral y escrita

-Evaluación del procesamiento lingüístico de la afasia (EPLA) (Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia)

(PALPA)): Valora con exactitud las capacidades lingüísticas en los trastornos del lenguaje (Kay et al, 1992)

e. Pruebas para la evaluación de la lectura y la escritura

-Protocolo de exploración del español escrito: Test de dislexias y disgrafias. (Human Frontier Science Program (TDD-HFSP)): Explora la lectura y la escritura en español (Roch Leocurs et al, 1998)

1.1.5. Nuevas perspectivas terapéuticas en el tratamiento de la afasia

A la hora de planear la terapia es importante recordar que en el paciente afásico confluyen una serie de situaciones interdependientes como gravedad, tipo de afasia, síntomas motores asociados (hemiplejía), trastornos emocionales y psicológicos incluyendo el impacto que la afasia ocasiona en la calidad de vida del paciente, y familiares (Taylor Sarno, 1998a; Taylor Sarno, 1998b; Code et al, 1999; Roth et al, 1992; Sarrio et al, 1970).

El tratamiento ideal de la afasia sería el compuesto por una terapia farmacológica unida a una terapia del lenguaje mantenida en el tiempo. Sin embargo, esto no es lo que más frecuentemente se emplea en la actualidad. A continuación analizamos estas dos opciones terapéuticas:

1.1.5.1. Actualización en el tratamiento logopédico de la afasia: Rehabilitación Grupal Intensiva de la Afasia (REGIA)

La terapia del lenguaje es considerada unánimemente como un pilar fundamental que nunca debe faltar en el tratamiento de elección de la afasia ya que produce mejorías tanto en los pacientes con cuadros

agudos como pacientes crónicos (Laska et al, 2001; Cicerone et al, 2000; Basso et al, 1979; David et al, 1982; Wertz et al, 1986; Robey, 1994; Robey et al, 1999; Basso et al, 2000; Grenner et al, 2004a; Grenner et al, 2004b; Bhogal et al, 2003a; Howard, 1986; Nickels, 2002; Bhogal et al, 2003b, Poeck et al, 1984; Wertz et al, 1981; Wertz et al 1986, Fucetola, 2005).

Sin embargo, durante las últimas dos décadas algunos autores generaron un debate acerca de resultados dispares que los ensayos clínicos habían proporcionado (Laska et al, 2001; Taylor Sarno, 1998; Cicerone et al, 2000; Basso et al, 1979; David et al, 1982; Wertz et al, 1986; Robey, 1994; Robe et al, 1999; Basso et al, 2000; Grenner et al, 2004b; Bhogal et al, 2003a; Howard, 1986; Nickels, 2002a; Bhogal SK et al, 2003b).

Las discrepancias en la mayoría de los estudios eran la consecuencia de diferencias metodológicas; los investigadores habían examinado la eficacia de la terapia del lenguaje en poblaciones heterogéneas y con métodos diferentes. A pesar de las divergencias mencionadas, la mayoría de autores coinciden en que el uso de una terapia del lenguaje es más eficaz que no tratar a los pacientes y que los mejores beneficios se obtienen, aunque no exclusivamente, durante el primer año de evolución cuando se implementan terapias intensivas y/o prolongadas del lenguaje (Wertz et al, 1986; Robey, 1994; Bhogal et al, 2003a; Bhogal et al, 2003b).

Aunque durante los últimos años se han desarrollado diferentes modalidades de terapia basadas en los modelos de procesamiento cognitivo del lenguaje, el empleo de estas estrategias es aún muy restringido y, en general, estas terapias se ofrecen a pacientes crónicos (más de 1 año de evolución) que no han obtenido beneficio con terapias más convencionales o que se han estabilizado con el tratamiento (Howard, 1986; Nickels, 2002a). Las terapias prolongadas y/o intensivas

requieren un esfuerzo importante por parte del paciente, sus familiares y terapeutas, son difíciles de implementar y muy costosas, y aún no se utilizan de forma habitual en los servicios públicos de rehabilitación. Es por ello, que existe un creciente interés en emplear fármacos, como adyuvante a este tipo de estrategias, con la finalidad de aumentar los efectos beneficiosos.

Fucetola et al, mostró en 2005 un resumen de las principales terapias del lenguaje que se han ido usando en los últimos años.

Empleando la medicina basada en la evidencia, clasificó estas terapias en función de su utilidad para cada tipo de alteración en la afasia. Los grados de evidencia usados en la clasificación son los siguientes:

-Evidencia tipo I: al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada

-Evidencia tipo II: ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos- controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos o múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas

-Evidencia tipo III: Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos. La mayoría de las terapias del lenguaje en la afasia están contenidas en este apartado

-Evidencia E: estudios y tratamientos que no cumplen los criterios anteriores pero son considerados apropiados por expertos en el campo del tratamiento de la afasia y han sido especialmente diseñados para ese cometido (AAN, 1994; AANS, 1995)

Se muestra a continuación las terapias del lenguaje más frecuentemente usadas y sus grados de evidencia.

Tratamientos basados en la actividad o la participación

Evidencia tipo I:

- Supported Conversation for Adults with Aphasia (SCA; Kagan et al, 2001)
- Constraint-induced aphasia therapy (CIAT/REGIA; Pulvermuller et al, 2001; Berthier et al, 2010, en preparación)

Evidencia tipo III:

- Promoting Aphasics' Communicative Effectiveness (PACE; Li et al, 1988)
- Visual Action Therapy (VAT; Helm-Estabrooks et al, 1987)
- Formal drawing program (Lyon et al, 1986)
- Computerized Visual Communication System (C-ViC; Steele et al, 1989)
- Lingraphica system (Aftonomos et al, 1997)
- Training in gestural sign language (American Indian; Skelly et al, 1974)
- Conversational coaching (Holland, 1988)
- Group therapy in functional situations (Aten et al, 1982)
- Treatment of Aphasic Perseveration Program (TAP; Helm-Estabrooks et al, 1987)

Evidencia E:

- Voluntary Control of Involuntary Utterances (VCIU; Helm et al, 1980)

-Partner training in facilitative behavior (Simmons et al, 1987)

Tratamientos basados en el tipo de daño afásico

-El paciente SÍ presenta apraxia:

- Melodic Intonation Therapy (MIT; Sparks et al, 1974) Evidencia III
- Contrastive stress/imitation of contrasts (Wambaugh et al, 1998) Evidencia III
- Response Elaboration Training (RET; Kearns, 1985) Evidencia III
- PROMPT technique (Hayden, 1999) Evidencia E

-El paciente NO presenta apraxia: se clasifican las terapias en función del tipo de déficit

-Déficit sintáctico:

- Sentence Production Program (Helm-Estabrooks et al, 1986) Evidencia III
- Wh-interrogative production treatment (Thompson et al, 1996) Evidencia II
- Verbal cueing for sentence production (Loverso et al, 1998) Evidencia III
- Mapping therapy (Byng et al., 1994) Evidencia III

-Déficit semántico:

- Semantic feature analysis (Lowell et al, 1985) Evidencia III
- Feature-contrasting technique (Hillis, 1998) Evidencia III
- Multistage semantic treatment (Drew et al, 1999) Evidencia III
- Personalized cueing (Freed et al, 1995) Evidencia III
- Lexical-semantic therapy: BOX (Doesborgh et al., 2004) Evidencia I

-Word-picture matching (Marshall et al, 1990) Evidencia C

-Déficit fonológico:

-Phonologic naming therapy (Robson et al, 1998) Evidencia III

-Phonologic therapy (Nettleton et al, 1991) Evidencia III

-Phonologic hierarchy (Greenwald et al, 1995) Evidencia III

-Retraining O-P/P-O conversion (Kiran et al., 2001)
Evidencia III (Fucetola et al, 2005)

Rehabilitación Grupal intensiva de la Afasia: **REGIA**

Dentro de todas las terapias del lenguaje previamente presentadas, la mayoría presentan un grado de evidencia tipo III (series clínicas sin control, opiniones de expertos). Tan sólo algunas presentaban evidencia tipo I como la terapia de rehabilitación intensiva de Pulvermüller (CIAT). Es por ello, que hemos elegido esta terapia para nuestro estudio ya que presenta un nivel de evidencia máximo, lo que la hace una de las terapias más solventes actualmente. La REGIA empleada en nuestro trabajo, es la versión española de la CIAT.

El uso de este tipo de rehabilitación del lenguaje viene derivada a partir de un tipo de terapéutica empleada para mejorar los déficits motores postictus que recibía el nombre de terapia restringida (Constraint-Induced Movement Therapy). Este tratamiento consistía en restringir el uso y movilidad del miembro menos afecto por el ictus usando medios físicos como guantes o férulas durante el 90% de las horas de vigilia mientras se realizaba un entrenamiento intensivo de la extremidad afecta durante seis horas al día todos los días de la semana para forzar así su uso y evitar que el paciente usara la extremidad más sana. Dado que esta terapia producía importante mejoría, se postuló si la aplicación del mismo

principio podría ser de utilidad en la rehabilitación de la afasia (Pullvermüller et al 2001; Aftonomos et al, 1999, Parker et al, 1986, Taub et al, 1999, Sarno et al, 1970; Kertesz, 1984; Musso et al, 1999).

La dificultad de la extrapolación de esta terapéutica al tratamiento de la afasia radica en que los pacientes afásicos tienden a usar el canal de comunicación más accesible con la menor cantidad de esfuerzo. Por tanto, es frecuente que gesticulen o incluso dibujen en vez de hablar. Este tipo de estrategias deben ser reducidas en la terapia restringida a favor de la comunicación verbal (Pullvermüller et al, 1991, Lincoln et al, 1984).

Los principios de la terapia de rehabilitación grupal del lenguaje incluyen la práctica masiva, la restricción, reglas y configuraciones, contingencias de refuerzo y comportamiento y relevancia comunicativa del escenario terapéutico.

Para ello, los grupos deben de ser reducidos (2 a 3 pacientes) y agrupados de acuerdo a sus similitudes en las características de la afasia, recibiendo todos unas 30 horas totales de terapia (3 horas al día) (Meinzer et al, 2005; Pulvermüller et al, 2008; Pulvermüller et al 2001; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al 2005; Meinzer et al, 2008; Barthel et al, 2008; Maher et al, 2006; Szaflarski et al, 2008; Pulvermüller et al, 2008; Richter et al, 2008).

Los mecanismos responsables de la terapia restringida en la afasia son aún desconocidos pero pueden estar relacionados con la forma en que la terapia motora restrictiva supera con éxito el llamado desuso aprendido (Pullvermüller et al, 2001).

El desuso aprendido se define como el resultado de un conjunto de situaciones donde el paciente intenta crear expresiones verbales complejas sin lograrlo. En éstas situaciones el paciente no consigue expresarse correctamente, creándose frustración.

De igual forma, este desuso de la comunicación verbal que consigue el refuerzo de estrategias de comunicación alternativas a favor de la gestualización y señalización o incluso la realización de dibujos, puede desarrollarse en pacientes afásicos a partir de las amonestaciones o recriminaciones que pueden recibir por parte de sus familiares en su vida diaria por esos intentos fallidos de comunicación verbal (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 1991, Pulvermüller y Berthier, 2008).

Así se constata la importancia de abordajes complementarios en el contexto de una terapia de pareja o incluso familiar para que las personas de su entorno tomen conciencia de que es fundamental evitar esos castigos en su comunicación diaria (Shewan et al, 1984).

Esta terapia ha mostrado una mejoría del lenguaje en la afasia crónica postictus en sólo unos días tras comenzar el tratamiento. Tras 32 horas de tratamiento en 10 días, los estudios han demostrado una mejoría sustancial en el desarrollo del lenguaje medido a través del test de la Western Aphasia Battery y un claro avance en la comunicación verbal del paciente en su vida diaria.

El hecho de que el cerebro humano tenga una gran capacidad de plasticidad y que tras un episodio de afasia postictus, el lenguaje pueda mejorar en un corto periodo de tiempo tras comenzar la terapia, puede tener una implicación importante para la futura terapia de la afasia (Liepert, et al, 1998; Koop et al, 1999, Pulvermüller et al, 2001).

De esta forma, se acepta que la terapia restringida es útil siempre y cuando cumpla con los siguientes principios:

- Uso de práctica masiva de la terapia en intervalos cortos de tiempo mejor que en largos periodos de tiempo pero con menor frecuencia de entrenamiento

- La restricción es usada para forzar al paciente a realizar acciones que normalmente evitan
- La terapia se debe enfocar hacia acciones relevantes en su vida diaria (Pullvermüller et al 2001)

La terapia motora de restricción de la que derivó la REGIA, producía una reorganización cortical uso-dependiente inducida por la naturaleza de la práctica masiva de la intervención. La presencia posible y natural de reorganización cortical acompañante a la terapia restringida de la afasia está en estudio aunque se presupone que será similar a la encontrada en la terapia motora (Pullvermüller et al 2001, Liepert et al, 1998).

1.1.5.2. Actualización en el tratamiento farmacológico de la afasia: sistemas neurotransmisores implicados

Los déficits del lenguaje y cognitivos de larga duración después del infarto son la consecuencia de una lesión directa del tejido neural que permite interrumpir la conectividad funcional debido a los cambios en la excitabilidad de las redes y actividad anormal de múltiples sistemas neurotransmisores (Berthier, 2005; Pulvermüller et al, 2008; Small et al, 2004; Kessler et al, 2001; Walker-Batson et al, 2001; Berthier et al, 2006; Cramer, 2008a; Cramer, 2008b; Karbe et al, 1998; Parsons et al, 2007; Goldstein, 1995; Goldstein, 1998) incluyendo un exceso de liberación de glutamato (Parsons et al, 2007; Qü et al, 1998; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Wilcock et al, 2002).

La idea de utilizar fármacos en el tratamiento de las afasias es relativamente nueva y aún controvertida (Albert et al, 1988; Bachman et al, 1988; Small, 2004; Shisler et al, 2000; Bakheit, 2004). El efecto potencial de la farmacoterapia de la afasia se basa en aumentar la actividad de los neurotransmisores que suele estar muy disminuida tras la lesión cerebral (Small, 2004; Shisler et al, 2000; Umbrich et al, 2000).

Se presentan a continuación los grupos terapéuticos empleados para el tratamiento de la afasia, prestando mayor atención al posible uso de los fármacos activos sobre el sistema glutamatérgico, los cuales son actualmente la opción terapéutica más novedosa:

a. Fármacos con Acción en el Sistema GABA-érgico

El piracetam es el fármaco que más se ha investigado. Es un derivado cíclico del ácido γ -aminobutírico con efectos neuroprotectores y antitrombóticos que tiene un rol en las funciones cognitivas, lenguaje y memoria. El piracetam tiende a normalizar las funciones metabólicas en la región de penumbra isquémica, reduciendo el espasmo capilar y la agregación plaquetaria. Su acción sobre el aprendizaje y la memoria es atribuido al aumento de neurotransmisión colinérgica y de aminoácidos excitatorios en animales y humanos, actuando a través de modulación postsináptica del receptor (Noble et al, 1998).

El piracetam ha sido evaluado en el tratamiento de la afasia postictus en varios ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en las distintas etapas evolutivas (aguda, subaguda y crónica) (Kessler et al 2000; Platt et al, 1993; Herrshaft, 1990; Enderby et al, 1994; Huber, et al, 1997; De Dyen et al, 1997; Orgogozo, 1999). Ha demostrado ser más eficaz que placebo en la mayoría de ensayos, observándose beneficios en diferentes dominios lingüísticos, pero no en las actividades de la vida diaria. Algunos autores consideran al piracetam como el único fármaco con potencial terapéutico en el tratamiento de las afasias (Greener et al, 2004a; Greener et al, 2004b). Sin embargo, la limitación más importante de este agente es que los beneficios descritos en la etapas aguda no se mantiene a largo plazo (Huber et al, 1997).

b. Fármacos con Acción en el Sistema Catecolaminérgico

Los fármacos con acción catecolaminérgica también se han utilizado en el tratamiento de la afasia. La bromocriptina y la dextroanfetamina han sido evaluados en estudios de casos, estudios abiertos no controlados y ensayos aleatorizados controlados con placebo.

El beneficio potencial de los agonistas dopaminérgicos en el daño cerebral adquirido, incluyendo los ACV, es amplio (Flanagan, 2000). El sistema dopaminérgico ha sido relacionado con una serie de funciones (control motor, cognición, lenguaje, estado de alerta) y la bromocriptina ha demostrado ser eficaz en estudios de casos y ensayos abiertos en las afasias no-fluentes, especialmente en las que cursan con una menor iniciativa para generar frases espontáneamente, aunque este beneficio no pudo ser constatado en ensayos aleatorizados controlados (Laska et al, 2001; Berthier, 1999; Berthier et al, 2007; Albert et al, 1988; Bachman et al, 1988; Small, 2004; Shisler et al, 2000; Bahkeit, 2004; MacLennan et al, 1981; Sabe et al, 1992; Gupta et al, 1992; Sabe et al, 1995; Ozeren et al, 1995; Gupta et al, 1995; Bragoni et al, 2000; Gold et al, 2000; Hughes et al, 2000; Raymer et al, 2001).

La dextroanfetamina facilita la liberación presináptica de noradrenalina, dopamina y serotonina e inhibe su captación en la hendidura sináptica; este efecto mejora la disfunción neuronal sináptica en áreas cerebral distantes al infarto cerebral. Además facilita el almacenamiento de la memoria a través de su efecto en la consolidación estimulando la potenciación a largo plazo (Walker-Batson et al, 2001; Breitenstein et al, 2003; Small, 2004). Es importante señalar, que el efecto beneficioso de la dextroanfetamina en la función motora (hemiplejía) y en el lenguaje depende de la experiencia concomitante (Walker-Batson et al, 2001; Martinsson et al, 2004; Walker-Batson et al, 1995; Walker-Batson, 1992; Bütetfisch et al, 2002).

Es por ello, que se recomienda que siempre debe indicarse asociado a rehabilitación del lenguaje para poder aumentar la respuesta terapéutica.

c. Fármacos con Acción en el Sistema Colinérgico

La acetilcolina actúa como un modulador cortical ejerciendo un papel crucial en los procesos de memoria y aprendizaje (Flanagan, 2000). También se ha relacionado a la acetilcolina con la regulación de la alerta cortical (Hughes et al, 2000), procesamiento atencional (McNeil Mr et al, 1997), y aprendizaje espacial (Winkler et al, 1995) al favorecer la potenciación a largo plazo y la plasticidad dependiente de la experiencia en la corteza cerebral (Selden et al, 1998; Baskerville, 1997; Mesulam, 1998).

Aunque la correlación entre el descenso de la actividad colinérgica y el déficit cognitivo en la enfermedad de Alzheimer ha estimulado el desarrollo de terapias colinérgicas de reemplazo, la justificación para utilizar agentes colinérgicos en tratamiento de los déficit cognitivos postictus ha sido hasta hace poco tiempo escasamente comprendida (Mendez et al, 1999; Salloway et al, 2002; Salloway et al, 2003; Black et al, 2003; Tanaka et al, 1997). La corteza cerebral humana recibe una aferencia colinérgica desde el complejo basal, mientras que las vías ascendentes desde el tronco cerebral proyectan al tálamo e hipotálamo (Selden et al, 1998; Flanagan, 2000).

Varios estudios neuroanatómicos e histoquímicos han demostrado que las vías colinérgicas lateral y medial que emanan de las neuronas del núcleo basal de Meynert discurren a través de estructuras (centro semioval, cápsula externa, claustrum) que suelen estar involucradas en las lesiones vasculares (Selden et al, 1998). De hecho, los déficits cognitivos y lingüísticos secundarios a lesiones corticales (Tanaka et al, 1997) y subcorticales han sido atribuidos a una deplección colinérgica

secundaria a la interrupción de las fibras colinérgicas que conectan el núcleo basal de Meynert con la corteza cerebral. Recientemente Mesulam y sus colaboradores han encontrado denervación colinérgica neocortical secundaria a infartos subcorticales múltiples (que afectaban a la sustancia blanca pero respetaban al núcleo basal de Meynert) en un adulto joven con demencia y déficits graves en el lenguaje, memoria, y orientación visoespacial. El estudio histoquímico reveló una interrupción de las fibras colinérgicas ascendentes a nivel de la cápsula externa y del centro semioval, aunque alguna fibras ricas en acetilcolina permanecían intactas. Este último hallazgo histoquímico permitió sugerir a Mesulam y colaboradores que los defectos cognitivos, incluyendo las alteraciones en el lenguaje, podrían mejorar con fármacos anticolinesterásicos (Birks et al, 2000).

d. Fármacos con Acción en el Sistema Glutamatérgico

El glutamato es el principal aminoácido neurotransmisor excitador del cerebro. Es el principal responsable de la transmisión sináptica rápida y se encuentra presente en el 70% de todas las sinapsis excitadoras, interviniendo en funciones como el aprendizaje, percepción primaria, la memoria y la cognición.

El glutamato participa igualmente en procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, estando involucrado en los estados de hiperalgesia y alodinia (Neira et al, 2004).

Las neuronas glutamatérgicas desempeñan una función crucial en muchas funciones fisiológicas al activar múltiples receptores metabotrópicos ligados a la proteína G (Danysz et al 2000) y tres tipos de receptores ionotrópicos, divididos en los subtipos NMDA (N-metil-D-Asparato), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxil-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y kainato. Estos receptores ionotrópicos son canales iónicos activados por ligando permeables a diferentes cationes (Gu et al, 2002).

De todos los receptores activados por el glutamato, los más importantes para el estudio de las funciones cognitivas son los receptores ionotrópicos NMDA y AMPA.

El receptor del subtipo NMDA se activa por la acción del glutamato y se inhibe por la acción de fármacos como los barbitúricos (pentobarbital), alcohol, y la fenciclidina (anestésico).

La estructura del receptor es compleja presentando numerosos lugares de unión a NMDA y a glutamato, y un canal central de iones que es capaz de unirse a la fenciclidina. El receptor de NMDA está muy implicado igualmente en los cambios plásticos en el cerebro a través de procesos de potenciación a largo plazo (*long-term potentiation*, LTP) (Danysz et al, 2003, Landfield et al, 1988). Esta plasticidad facilita formas de codificar procesos de memoria en el cerebro, regulando entre otros los procesos de aprendizaje junto con los de memoria.

El proceso de LTP comienza con la unión del glutamato a los receptores de NMDA y de AMPA. Inicialmente, sólo los receptores de AMPA se activan, ya que los iones Mg^{2+} bloquean el canal del receptor de NMDA. La activación de AMPA induce un flujo significativo de iones Na^{+} que, a su vez, producen un descenso de la negatividad del potencial de membrana. Esta despolarización elimina el Mg^{2+} del receptor NMDA y permite que los iones Ca^{2+} entren en la célula por medio del canal del receptor (canal lento), con lo que se inicia una serie de procesos enzimáticos que participan en la fijación de una mayor potencia sináptica (por ejemplo, en la formación de memoria) (Bliss et al, 1993).

Glutamato y excitotoxicidad

Una excesiva activación de los receptores glutamatérgicos puede generar disfunción y muerte neuronal a través de un proceso llamado excitotoxicidad. (Danysz et al, 2000) Un exceso de glutamato y su

actividad dependiente de los núcleos isquémicos y regiones corticales vecinas (Qü et al, 1998) sobreactivan los receptores NMDA de forma fásica en un principio, produciéndose una entrada masiva de calcio lo cual interfiere la plasticidad sináptica y la LTP, con la consiguiente alteración de la memoria y aprendizaje (Molinuevo et al, 2004) Si la sobreactivación de los receptores NMDA ocurre de forma crónica, se produce daño y muerte neuronal (Collingridge et al, 1987; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Wilcock et al, 2002).

Existe por ello, una justificación sólida para el empleo de agentes farmacológicos, del tipo de la memantina (antagonista no competitivo con menor afinidad por el receptor y cinética rápida de canal) cuyos mecanismos de acción van dirigidos a reestablecer la función fisiológica del glutamato para preservar la LTP y la plasticidad sináptica salvaguardando los procesos de memoria y aprendizaje y, en el mejor de los casos, ralentizar los procesos neurodegenerativos implicados en la progresión de patologías como la demencia (Danysz et al, 2000; Landfield et al, 1988; Thomsom et a, 1996; Baudry et al, 1991; Lynch et al, 1984).

1.1.5.3. Eficacia de la memantina en el tratamiento del deterioro cognitivo: posible aplicación en el tratamiento de la afasia.

El clorhidrato de memantina ($C_{12}H_{21}N \cdot HCl$) es un antagonista específico, no competitivo, de moderada-baja afinidad del receptor NMDA, marcadamente dependiente del voltaje y con una cinética de bloqueo/no bloqueo rápido. Estas propiedades permiten a la memantina bloquear la activación sostenida de concentraciones elevadas de glutamato en condiciones patológicas para restablecer rápidamente las condiciones normales de los canales de NMDA y permitir transitoriamente la activación fisiológica del glutamato a nivel sináptico (Molinuevo et al, 2004) Se ha sugerido que estas características de la memantina son las responsables de la buena tolerabilidad demostrada en la práctica clínica. (Figura 1)

La memantina fue diseñada y comercializada en Alemania en 1982 para el tratamiento de varios síndromes neurológicos y disfunción cognitiva. Las primeras indicaciones terapéuticas fueron el parkinsonismo y la espasticidad de causa central y periférica. (Graham et al, 2004) Debido a su utilidad terapéutica en pacientes con déficit cognitivos, el interés se dirigió hacia el tratamiento de las demencias. Además posee otras aplicaciones potencialmente terapéuticas en enfermedades neurológicas como la epilepsia y favorecen la neuroprotección en neurodegeneración aguda (por ejemplo asociada con el ictus y traumas) y crónica (enfermedad de Alzheimer, Parkinson y enfermedad de Huntington) inducida in Vitro. (Molinuevo et al, 2004). Esto ha sido demostrado en estudios preclínicos y desde 2002 tiene aprobado su uso en el tratamiento de las fases moderadas a severas de la enfermedad de Alzheimer y más recientemente para el tratamiento de la fase leve a moderada (Lundbeck , 2002). También es eficaz como tratamiento de la drogodependencia, la depresión, la ansiedad y el dolor crónico (Wu et al, 1995; Neira et al, 2004).

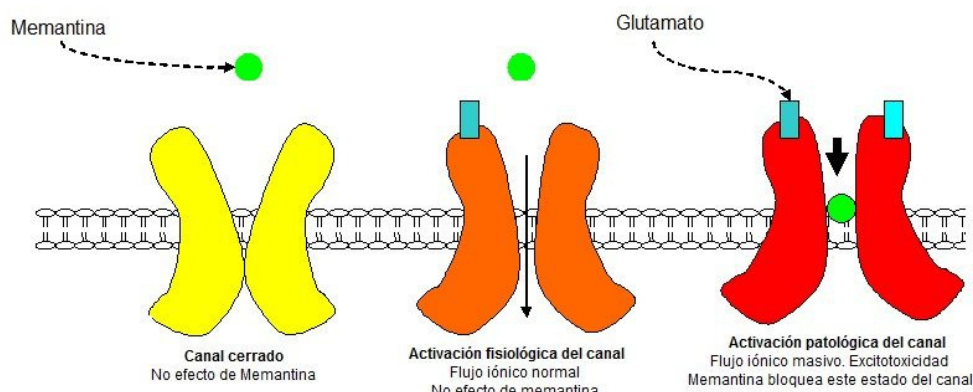


Figura 1. Canal NMDA. Activación fisiológica y patológica

Muchos de los antagonistas del receptor de NMDA como la ketamina (anéstesico), metadona y dextrometorfano producían efectos secundarios no deseados en dosis terapéuticas y, por desgracia, ello condujo a la conclusión de que el antagonismo del receptor de NMDA no podía ser

una estrategia terapéutica válida (Kornhuber et al, 1995; Wu et al, 1995).

Sin embargo, la aparición de la memantina produjo cambios en esta idea inicial ya que la memantina en concentraciones terapéuticas como las utilizadas para el tratamiento de la demencia se encuentra básicamente libre de efectos secundarios (Tanovie et al, 2006; Danysz et al, 2003; Jain, 2000).

Este hecho se ha atribuido a la moderada potencia de la memantina y a la rápida cinética asociada de bloqueo dependiente de voltaje. Se considera que la memantina es un fármaco neuroprotector cuya utilidad ha sido demostrada en estudios clínicos sobre el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer (EA). Asimismo, los ensayos clínicos también han mostrado una cierta efectividad de la memantina en el tratamiento de la demencia vascular (DV) (Tanovie et al, 2006; Korostenskaha et al, 2007).

a. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo

Se han realizado varios ensayos clínicos todos ellos aleatorizados a doble ciego (grupos de memantina y placebo) para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la memantina. Los más importantes han sido los siguientes:

-Göertelmeyer y Erbler: durante 42 días, evaluaron la eficacia y tolerabilidad de la memantina en un grupo de 88 pacientes que recibieron 20 mg/día de memantina. La eficacia se evaluó con varias escalas clínicas y con una escala de actividades de la vida diaria (AVD). La tolerancia se evaluó con la valoración global del médico y con una entrevista protocolizada. Se observó una mejoría estadísticamente significativa a nivel clínico en AVD al final del ensayo (semana 6) (Göertelmeyer et al, 1993).

-Pantev y colaboradores: con un grupo de 60 pacientes afectados de demencia leve a moderada institucionalizados en residencias geriátricas. Se realizaron estudios de neuroimagen para descartar causas secundarias de demencia, aunque no se estableció diagnóstico etiológico. A pesar del tamaño pequeño de la muestra, la memantina demostró eficacia clínica con rápida mejoría de los síntomas cognitivos y de las AVD (Pantev et al, 1993). Otro ensayo mostró resultados similares (Ditzler, 1991).

-Winblad y Poritis: 166 pacientes con demencia usando placebo y una dosis de 10 mg de memantina. Los resultados de este estudio mostraron que la memantina produce una mejoría funcional y reduce la dependencia en pacientes dementes (Winblad et al, 1999).

-Reisberg y colaboradores: mejoraron las limitaciones del estudio anterior (tamaño muestral pequeño, duración breve del ensayo y ausencia de criterios diagnósticos de investigación para la distinción entre enfermedad de Alzheimer y demencia vascular). Este ensayo multicéntrico duró 28 semanas y la dosis de memantina usada fue de 20 mg. Se determinó la eficacia de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada y severa. El grupo en memantina mostró una mejor evolución que el grupo placebo en las variables primarias y secundarias de eficacia usadas (Reisberg et al, 2003).

Posteriormente se realizó una fase de extensión abierta del ensayo doble ciego en 175 pacientes durante 24 semanas. Los pacientes que originariamente estaban en el brazo placebo en la fase doble ciego y que recibieron memantina durante la fase de extensión mejoraron significativamente respecto al porcentaje de empeoramiento proyectado teóricamente (Reisberg et al, 2003). Estos hallazgos avalan la utilización a largo plazo de memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada severa (Lundbeck, 2002; Gauthier et al, 2005).

-Peskind y colaboradores: 403 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer leve y moderada en grupos de memantina (20 mg) y placebo, durante 24 semanas.

La memantina fue significativamente superior al placebo en medidas de cognición, conducta y estado global. No hubo diferencias entre grupos en los efectos adversos (Peskind et al, 2006).

A partir de estos estudios, la seguridad y eficacia de memantina se ha extendido a pacientes con enfermedad de Alzheimer de gravedad leve y moderada (Minimental State Examination (MMSE): 10-22 puntos) (Peskind et al, 2006).

-Berthier y colaboradores: Es el primer estudio realizado mostrando el efecto de la memantina junto con la terapia de rehabilitación grupal intensiva de la afasia (REGIA) que se ha desarrollado y sus resultados son parte de este trabajo de investigación (Berthier et al, 2009).

b. Tratamientos farmacológicos combinados

El problema de los tratamientos clásicos en monoterapia con inhibidores de la acetilcolinesterasa era la pérdida de eficacia a largo plazo (3 ó 4 años) y hasta hace poco tiempo carecían de la autorización para ser empleados en enfermedad de Alzheimer grave (Reisberg et al, 2006; Rosen et al, 1984).

Se ha demostrado que el glutamato posee una relación estrecha con la acetilcolina ya que ésta facilita modificaciones sinápticas en el glutamato a través del receptor NMDA (Gu et al, 2002). Gracias a estas modificaciones, la acetilcolina podría aumentar las respuestas retrógradas del receptor NMDA, promoviendo modificaciones sinápticas a corto y largo plazo ayudando al glutamato en la inducción de la plasticidad neuronal (Gu et al, 2002).

Esta beneficiosa interacción entre ambos, ha posibilitado la justificación biológica para el uso combinado de inhibidores de la acetilcolinesterasa (donezepilo, rivastigmina y galantamina) y memantina (Berthier, 2004; Berthier et al, 2007; Molinuevo, et al, 2004; Grossberg et al, 2006; Berthier 2003a; Berthier 2003b; McLennan et al, 1991).

A raíz de estas premisas, se comenzó a usar la memantina en pacientes con EA que estaban recibiendo anticolinesterásicos (donepezilo, galantamina) (Farlow et al 2003; Grossberg et al, 2006; Berthier 2003^a; Berthier 2003b; Parron et al, 2005).

Los estudios de Periclou et al y Farlow et al, que usaron donezepilo y memantina con pacientes con EA probable, observaron una mejoría en la ejecución cognitiva en el grupo que recibió terapia combinada en comparación con la evaluación basal, mientras que el grupo tratado sólo con donepezilo empeoró. La terapia combinada fue segura y bien tolerada.

Estos estudios llegaron a la conclusión que la combinación de un antagonista del receptor NMDA y un anticolinesterásico como el donepezilo en pacientes con EA severa es segura, beneficiosa y superior al tratamiento con donepezilo en monoterapia (Farlow et al, 2003; Periclou et al, 2003).

El glutamato también interactúa con otros grupos de neurotransmisores como la dopamina. En el Parkinson, el aumento del glutamato provoca un empeoramiento del estado del paciente.

Actualmente se esta administrando en modelos animales fármacos inhibidores del glutamato, comprobándose que la memantina produce un aumento en la actividad locomotora por inhibición de la recaptación de serotonina (Onogi et al, 2009).

c. Memantina y demencia vascular

La eficacia y seguridad de la memantina también se ha estudiado en pacientes con demencia vascular en dos ensayos de 28 semanas de duración, doble ciego, aleatorizados, con un total de 900 pacientes con demencia leve/moderada en un grupo de memantina (20 mg/d) y otro de placebo.

En los dos ensayos la memantina mostró una mejoría en las escalas de control usadas siendo los beneficios más importantes en aquellos pacientes con demencias más graves (MMSE < 15 puntos). La memantina fue bien tolerada, con un porcentaje de efectos adversos similar a placebo (Wilcock et al, 2002; Orgogozo et al 2002).

El resultado positivo obtenido en estos estudios con demencia vascular ha estimulado la valoración de la eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con déficit cognitivos focales postictus (por ejemplo, afasia) en un ensayo aleatorizado y controlado para analizar si la memantina es superior a placebo en pacientes que presumiblemente podrían estar en las fases previas a la demencia vascular (Berthier et al, 2009).

1.2. Potenciales evocados y lenguaje

1.2.1. Bases eléctricas y biológicas del Electroencefalograma

La actividad eléctrica cerebral es consecuencia de las corrientes iónicas generadas por diversos procesos bioquímicos en las neuronas de la corteza cerebral. Dos tercios de estas neuronas son células piramidales cuyos cuerpos se hallan situados en los estratos III y IV de la corteza cerebral. Las células piramidales son la clave del procesamiento de la información y deben ser el origen de las fuentes primarias detectadas por el electroencefalograma (EEG). Las capas de neuronas más superficiales reciben fibras corticocorticales y aferencias talamocorticales, mientras que los núcleos específicos del tálamo envían fibras que eventualmente terminan en la capa IV. Desde el punto de vista del EEG, la estructura de estas células presenta una distribución paralela en el espacio y están orientadas fundamentalmente de forma perpendicular a la superficie cortical, por lo que se les atribuye la fuente originaria de la actividad reflejada en el EEG. Cuando estos grupos de células se activan, generan un campo eléctrico con vector de intensidad perpendicular a la superficie cortical (Brunia et al 1998; Handy, 2005; Nunez, 1981).

Para su registro se requiere no sólo la activación sincrónica de un destacado número de neuronas (una neurona individual no puede ser detectada desde el exterior), sino que éstas deben estar dispuestas con una particular orientación en el tejido cerebral. Una disposición paralela de las neuronas permite la suma de todas las corrientes resultantes de su activación, al estar sus dendritas orientadas en el mismo sentido, lo cual favorece que dichas corrientes puedan ser detectadas por electrodos situados a bastante distancia en el pericráneo.

Las células nerviosas presentan tres tipos de flujos eléctricos (intracelular, extracelular y transmembrana). La corriente transmembrana es el resultado de los cambios de permeabilidad de la membrana, produciendo la entrada de iones una positividad en el interior de la célula, respecto a una negatividad en el exterior. Esta situación produce una corriente resultante extracelular en el medio circundante que completa el circuito, que al tener direcciones opuestas se anula produciendo un campo cero. Las corrientes extracelulares tienden a traspasar otras regiones cerebrales, y son las que principalmente contribuyen a las diferencias de potencial del EEG. En el caso de los potenciales evocados (PE), es precisamente un suceso desencadenante (sensorial, motor o cognitivo) el responsable de desencadenar la activación sincrónica de los grupos neuronales que contribuyen al potencial evocado registrado (Nunez, 1995; Regan, 1989).

Electrogénesis de la corteza cerebral

Un fragmento de tejido cortical aislado genera actividad eléctrica espontánea. Esta actividad se caracteriza por salvas de ondas lentas sobre las que se superponen ritmos rápidos. Entre una salva y otra aparecen períodos de silencio eléctrico. Estas señales son producidas como consecuencia de la actividad sináptica general de regiones discretas de tejido: los potenciales postsinápticos excitadores (PPSE) y los potenciales postsinápticos inhibidores (PPSI) se suman entre sí y dan origen a los potenciales lentos que se muestran en el registro.

Una de estas porciones de tejido capaz de producir actividad eléctrica puede ser estudiada como si se tratara de un generador, es decir, como una estructura en la que entre sus extremos se da una diferencia de potencial. De forma general, una tensión positiva en la superficie cortical se traduce en una despolarización en las capas más profundas de la corteza. En cambio, una tensión negativa puede ser

resultado bien de una despolarización superficial, o de una hiperpolarización profunda (Coles, 1986; Escera, 1996; Nicolau, 1995).

Respecto a la amplitud y frecuencia de las ondas corticales del EEG, se puede observar que cuanto mayor amplitud y lentitud tengan, mayor será la sincronía de sus generadores. La frecuencia de sincronización se encuentra bajo control de estructuras subcorticales, fundamentalmente ciertos núcleos talámicos que actúan como marcapasos sincronizadores de las actividades rítmicas corticales. Por el contrario, otras regiones más caudales que van desde el hipotálamo hasta la porción rostral del bulbo constituyen estructuras desincronizadoras (Donchin et al, 1986).

El interés por el registro de la actividad eléctrica cerebral se fundamenta en que ofrece la posibilidad de someter al análisis fisiológico los mecanismos cerebrales que subyacen a procesos sensoriales, motores y cognitivos en sujetos humanos, con una resolución temporal del orden del milisegundo. Además, el coste económico de la tecnología necesaria para su obtención y análisis es de 100 órdenes de magnitud menor que la de otras técnicas de neuroimagen, tales como la magnetoencefalografía o la resonancia magnética funcional (Näätänen, 1992).

1.2.2. Definición, aplicaciones y técnica de adquisición de los potenciales evocados

Los potenciales evocados se definen como la respuesta bioeléctrica generada en el sistema nervioso y que se presenta en las zonas neurales periférica y/o central tras un estímulo externo sensorial, fisiológico o no ya sea de índole auditiva, visual, somatosensorial o cognitivo, y que es posible registrar mediante electrodos de superficie en el trayecto de la vía explorada.

Para ello, se suele realizar una estimulación de forma repetida con el fin de promediar la señal obtenida y eliminar la actividad eléctrica cerebral que genera por sí misma la señal del electroencefalograma. De esta forma, se obtiene una respuesta en la que se cuantifican en términos de sus magnitudes máximas y mínimas (amplitudes pico) y de su duración relativa respecto al estímulo (latencia), así como su morfología. En la práctica clínica constituye una exploración del sistema nervioso que permite valorar de una forma objetiva, el correcto funcionamiento de la vía explorada (visual, auditiva, somestésica y motora) y de funciones cerebrales superiores como el lenguaje (Descals et al, 2002).

Dentro de los potenciales evocados se encuentran los denominados potenciales relacionados con eventos (ERP abreviatura en inglés de *Event Related Potential*). Los ERPs constituyen una medida continua de la actividad cerebral producida por la presentación de un estímulo que desarrolla una respuesta cerebral compleja para evaluar la organización funcional del cerebro para el lenguaje y su procesamiento.

La información obtenida a través de los potenciales evocados se utiliza en la detección de actividad nerviosa normal/anormal, localización de problemas referidos a un segmento del canal nervioso, caracterización de la severidad de un problema, etc. Hay evidentes beneficios del uso de los potenciales evocados aplicados al estudio del lenguaje.

El primero es el ser una técnica no invasiva y no muy costosa, ofreciendo información precisa sobre la actividad y el proceso de señales corticales (Gevins et al 1995).

En segundo lugar permiten una evaluación en tiempo real del proceso cerebral de una determinada tarea de forma que los potenciales evocados pueden usarse para realizar estándares sobre el tiempo de algunos procesos cognitivos que otras técnicas con peor resolución temporal no lo permiten (Jennings et al 1991).

En tercer lugar su utilización está indicada igualmente en la medida de la actividad cerebral en situaciones donde el sujeto puede tener problemas para expresarse como dificultad idiomática, pacientes afásicos o niños.

Por tanto, los potenciales evocados, por sus características de facilidad en la aplicación de la técnica, su alta resolución temporal, ser capaces de localizar zonas cerebrales activas o inactivas junto con el grado de intensidad de esa activación, y su bajo coste de realización, son útiles como herramienta de medida y evaluación de la gravedad de patologías donde hay deterioro cognitivo (Enfermedad de Alzheimer, afasia crónica postictus, etc) al igual de ser un marcador de evolución de esos cuadros y eficacia de los tratamientos instaurados.

Para la visualización de la actividad eléctrica generada por el tejido nervioso es necesario disponer de puntos de registro (electrodos) dispuestos sobre la superficie de la cabeza que permitan la conducción de la señal electroencefalográfica, que deberá ser amplificada por ser de muy pequeña intensidad. Posteriormente, la información será convertida desde una señal analógica a digital para un análisis detallado de la señal.

a. Colocación de los electrodos: Sistema internacional 10-20

Para posibilitar la comparación de los trazados obtenidos por distintos laboratorios y la reproductibilidad entre estudios, los electrodos deben ser colocados siempre en las mismas posiciones sobre el cuero cabelludo (Gómez et al, 1992).

El sistema internacional 10-20 es el más usado actualmente. En este sistema, cada localización se define por dos ejes de coordenadas que se trazan a partir de puntos externos del cráneo. En el eje que une la nariz con la nuca se localizan las diferentes regiones cerebrales, tales como la frontal, la central, la temporal, la parietal y la occipital. El eje que

se traza desde el punto preauricular de un pabellón auricular a su homólogo define el plano lateral con números impares a la izquierda, números pares a la derecha y la letra z para las localizaciones centrales. Calculando el 10 y el 20% de las distancias de estos puntos se colocan 21 electrodos en localizaciones estándar (en la intersección de los ejes se encuentra el electrodo CZ). La configuración básica puede extenderse hasta 64, 128 o 256 electrodos (Jasper, 1958).

La diferencia de potencial registrada entre dos electrodos en cada uno de los canales del electroencefalógrafo se denomina derivación. Las distintas combinaciones de derivaciones constituyen los montajes. El más usado actualmente es el monopolar donde se registra la diferencia de potencial entre cada uno de los electrodos ubicados sobre el cuero cabelludo y otro ubicado en una región idealmente inactiva (Sharbrough et al 2002).

b. Amplificación y registro de la señal electroencefalográfica

La amplitud de la señal eléctrica cerebral captada sobre el cuero cabelludo es de 2 a 200 microvoltios. Para manejar diferencias de potencial tan pequeñas, y entregar una señal que permita ser traducida se necesita un amplificador.

El rango de amplitud (ganancia) y la banda de frecuencias admitidas puede ajustarse según el objeto de estudio, aunque la resolución, es decir, la sensibilidad del sistema para detectar cambios de potencial, viene determinada por la placa conversora (Picton et al 2000).

c. Digitalización de la señal

Para poder tratar la señal es necesario convertir el formato analógico a un código digital (numérico). La conversión se lleva a cabo en función del

tiempo, expresándose en Hercios (número de muestras registradas por segundo).

Para que la onda presentada gráficamente sea el más fiel reflejo de la señal real, se hace necesario seleccionar una frecuencia de digitalización apropiada, que debe ser superior a las frecuencias más altas del registro.

Otro parámetro que conviene tener en cuenta durante la conversión analogicodigital, y directamente relacionada con la ganancia del amplificador, es la resolución de la placa conversora, es decir, su número de bits. Con un bit pueden describirse dos situaciones: encendido o apagado. Las primeras placas disponían de 12 bits, por lo tanto podían discriminar entre 4.095 diferencias de voltaje ($2^{12} - 1 = 4.095$). Puesto que la ganancia determina la máxima amplitud admitida, para un rango de ± 5 voltios sería posible discriminar 4.095 valores, es decir cada 2,4 microvoltios/bit (Picton et al, 2000).

d. Filtraje de las señales

Es fundamental reducir el nivel de ruido del registro lo más posible antes de realizar el promediado. Esta reducción puede lograrse de varios modos.

Una forma inicial y siempre obligatoria es un adecuado manejo y acondicionamiento de la señal, rechazando aquellos registros o partes del registro que presenten demasiados artefactos.

Una segunda estrategia consiste en aprovechar que muchos ruidos pueden separarse de la señal útil por aparecer en una banda de frecuencias diferente a la de la señal de interés. Esa descomposición se denomina espectro de frecuencias o simplemente espectro de la señal, y puede llevarse a cabo por medio de filtros. Los filtros son dispositivos electrónicos o procedimientos numéricos que permiten el paso de ciertas

frecuencias y el bloqueo de otras. En EEG y PE se usan tres tipos de filtros: los filtros pasa-altos, los filtros pasa-bajos y los filtros *notch* (muesca).

Los filtros pasa-altos permiten pasar todas las componentes de frecuencias superiores a una frecuencia inferior de corte, bloqueando el paso a las componentes de frecuencias menores que ésta.

Los filtros pasa-bajos, por el contrario, dejan pasar las bajas frecuencias, hasta una frecuencia superior de corte, bloqueando las frecuencias que exceden dicho límite.

Finalmente, los filtros *notch* eliminan una frecuencia específica, dejando el resto del espectro prácticamente inalterado.

Los tres tipos de filtros pueden usarse uno a continuación del otro en cascada, obteniendo de esta manera unos PE más nítidos (Picton et al 1995, Picton et al, 2000).

e. Promediado de señales

El promediado es una técnica utilizada con frecuencia para la obtención de potenciales evocados. Consiste en realizar una media de segmentos de la señal de EEG que se obtienen mediante la repetición de un suceso de sincronización. De esta forma, la señal de ruido se reduce y la señal de PE se manifiesta de forma más clara. Esta técnica considera que el PE es invariable con respecto al suceso de sincronización, mientras que el EEG tiene por lo menos una distribución estadística simétrica.

f. Limitaciones de uso

Los potenciales evocados son respuestas que se recogen tras milisegundos de la presentación de un estímulo, por lo que no son apropiados para circunstancias donde se requiera el estudio de señales

que ocurran mucho tiempo después del estímulo. Igualmente no serán apropiados en el estudio de pacientes con patología con movimientos incontrolables por los artefactos que ello produciría.

1.2.3. Análisis y estudio de los potenciales evocados

Los potenciales evocados pueden ser analizados de dos formas: por medio de un análisis temporal o un análisis espacial.

a. Análisis temporal

Los potenciales evocados son una señal neuroeléctrica cerebral específica, generada por la activación sincrónica de una población neuronal determinada, provocada por sucesos sensoriales, motores o cognitivos, tanto en el entorno interno como externo del sujeto. Son respuestas de muy pequeña amplitud superpuestas y enmascaradas por la actividad electroencefalográfica espontánea, que es de mucha mayor amplitud, por lo que es necesario promediar múltiples registros con el estímulo desencadenante para que la respuesta sincronizada sobresalga de la actividad de base y se conforme a medida que aumenta el número de registros promediados.

La evaluación de PE se puede realizar de dos formas:

- mediante el análisis de sus picos u ondas, que vienen definidas según su polaridad (P-positiva, N-negativa) y latencia (p. ej., P150, P300, N400): suele medirse tomando el tiempo en milisegundos desde la presentación del estímulo hasta la aparición del pico o del valle (es decir, hasta el punto de máxima o mínima amplitud dentro de una ventana de latencia correcta) (Donchin et al, 1978).
- mediante el orden de aparición del pico: un componente puede presentar variaciones importantes en cuanto a su latencia

dependiendo del tipo de estímulo, de los sujetos o de la tarea, por lo que algunos autores proponen utilizar una terminología donde se mantiene la polaridad pero con el añadido de un número que indique el orden de aparición del pico. Por ejemplo P3 se refiere al tercer pico positivo que aparece después de la presentación del estímulo (Rugg et al, 1995).

b. Análisis espacial

Para la reconstrucción de la actividad eléctrica cerebral creando una imagen, se necesita aplicar un algoritmo matemático que interpole los trazados de las ondas de los potenciales en esa imagen. Los programas informáticos actuales son capaces de crear estas representaciones espaciales de la actividad cerebral pero siempre teniendo en cuenta que la calidad de esta imagen dependerá por un lado de la calidad del registro electroencefalográfico y el tipo de algoritmo empleado por el software.

Una vez realizada la interpolación, se utilizan códigos de colores para representar los niveles del potencial y por lo tanto de la distribución de sus valores sobre la superficie de la figura que simula la cabeza. La selección de la paleta debe hacerse cuidadosamente, dependiendo de la información que se desea presentar, ya que de otra manera pueden introducirse falsos contornos y crearse la impresión de zonas de actividad inexistente. Se asigna en la escala de colores correspondientes al valor del potencial el color rojo a las ondas positivas y el color azul a las ondas negativas.

La superficie de la cabeza se lleva a un plano sobre un mapa circular o elíptico (en el caso de una representación bidimensional) o sobre una superficie que simula la forma de la cabeza (en el caso de una representación tridimensional). La proyección de la superficie curva de la cabeza sobre la forma plana de la cartografía presenta un problema de correspondencia entre los puntos de la superficie del cuero cabelludo y los

del plano. La dificultad de la operación de la proyección consiste en que la superficie curva del cráneo no puede representarse en un plano bidimensional sin deformarla o distorsionarla (Hillyard et al, 1987).

1.2.4. Potenciales evocados sensoriales y cognitivos

1.2.4.1. Aspectos generales

La morfología y nomenclatura de los potenciales evocados, y especialmente las implicaciones funcionales de las ondas obtenidas, están estrechamente relacionadas con el paradigma utilizado para su obtención, entendiéndose por éste el conjunto de condiciones de estimulación (incluidas la modalidad sensorial y demás parámetros físicos de la estimulación) y de tarea empleado. Una primera aproximación distingue entre los llamados potenciales sensoriales o exógenos, cuya morfología depende exclusivamente de las características físicas de la estimulación utilizada (intensidad, duración, tasa de presentación, etc.), y cognitivos o endógenos (ERP), que dependen de otros factores, no estrictamente físicos, de la estimulación (contexto en que ésta se presenta, tarea asignada al sujeto, estrategia de procesamiento, etc.) (Zani et al, 2003).

Los potenciales evocados sensoriales (visuales, auditivos o somestésicos) son la respuesta obtenida al estimular la vía óptica, auditiva o somestésica, mediante estímulos adecuados según la vía a estudiar. De esta forma conseguimos analizar la respuesta de toda la vía neural desde el lugar del receptor sensorial hasta la corteza cerebral implicada en su procesamiento, obteniéndose un potencial con unas amplitudes y latencias definidas (Celesia et al, 1999; Liveson et al, 1992; Catala et al, 2005).

Dentro del grupo de potenciales cognitivos endógenos o de larga latencia, el más utilizado es la P300. Constituye el componente

de la respuesta evocada cortical obtenida con una simple tarea de discriminación de dos estímulos y distribuida por todo el pericráneo. Es un parámetro clásico de uso en investigaciones neurofisiológicas, neurológicas, psicofisiológicas y psiquiátricas (Conill, 1998).

La P300 está asociada al llamado paradigma *oddball* (se obtiene con una tarea simple de discernir entre dos estímulos diferentes (Descals et al, 2002), por la ocurrencia de estímulos de baja probabilidad, que se obtiene ante estímulos relevantes para la tarea que realiza el sujeto. Es un potencial positivo que termina alrededor de los 300 ms después de producirse el reconocimiento de un estímulo distinto de aparición aleatoria que lo diferencia del estímulo frecuente (Descals et al, 2002). Esto produce la aparición de una onda negativa a unos 80-100 ms (N100), máxima en regiones frontales, seguida de un pico positivo (P200) y una amplia onda positiva a 300 ms, aproximadamente de máxima extensión en CZ y PZ. Depende del estímulo y de factores externos ya que en tareas mentales complejas la respuesta varía hasta 700 ms (Descals et al, 2002). La participación activa del sujeto se reflejará en una mayor amplitud de la onda a mayor proceso de atención.

La onda P300 es independiente de la vía sensorial utilizada para provocarla (Desmendt, 1977; Squires et al, 1977a) y puede generarse incluso en ausencia de estímulos (Picton et al, 1980; Sutton et al, 1967). Su latencia está relacionada con el tiempo de evaluación del estímulo (Squires et al, 1977b; Kutas et al, 1977; Ritter et al, 1972,) sus parámetros de amplitud y latencia están influidos por la dificultad en identificar el estímulo diana (Sams et al, 1985; Pfefferbaum et al, 1988; Nordby et al, 1988), por la motivación (Squires et al, 1977b; Verleger et al, 1991) y por la sorpresa (Duncan-Johnson et al, 1977).

La correlación de resultados obtenidos en los registros de superficie y los registros en profundidad orienta a localizar los generadores en la parte medial de lóbulo temporal de ambos hemisferios, viéndose

implicados el hipocampo, la amígdala y en cierto grado, los lóbulos frontales y el córtex parietal posterior (Halgren et al, 1986; Halgren et al, 1980; Wood et al, 1980).

En esta onda, hay varios factores influyentes como la edad del sujeto que es determinante para la latencia de la onda P300: a mayor edad la latencia será mayor. De aquí la importancia de comprobar en los estudios que las variables sociodemográficas de los grupos sean equiparables entre ellos. (Pfefferbaum et al, 1984a; Goodin et al, 1978; Ford et al, 1979; Pfefferbaum et al, 1984b; Syndulko et al, 1982; Brown et al, 1983). Junto con la edad, otros factores que influyen son la atención, memoria, audición o agudeza visual, así como mediaciones o procesos de deterioro cognitivo, de forma que la respuesta podrá variar en amplitud o latencia. Para la obtención de la P300 es necesario que el sujeto permanezca despierto y alerta (Descals et al, 2002; Oken et al, 1997).

1.2.4.2. Aplicaciones de los potenciales relacionados con eventos en el estudio del lenguaje

El lenguaje es una de las funciones cognitivas más complejas y por tanto exige de la actividad de amplias regiones de la corteza cerebral. El procesamiento del lenguaje expresivo y comprensivo implica la puesta en marcha de diversos sistemas y subsistemas neuronales necesarios para su normal funcionamiento. Las técnicas neurofisiológicas, considerando la alta resolución temporal que poseen, pueden constituir una metodología muy válida para su estudio. Aunque cada vez son más numerosos los estudios de aspectos concretos de la función del lenguaje, son escasos los resultados obtenidos hasta ahora con técnicas neurofisiológicas.

El uso de los potenciales evocados en el estudio del lenguaje es una herramienta útil para examinar y estudiar la localización cerebral del

procesamiento del lenguaje, su desarrollo, evolución y las patologías que pueden afectar a la esfera lingüística de los sujetos reflejando la actividad de los circuitos cerebrales implicados en este procesamiento. De la misma forma, pueden ser utilizados para crear modelos de procesamiento de señales, desarrollo o adquisición del lenguaje y estudios léxicos (Segalowitz et al, 2009).

En el estudio del lenguaje mediante ERPs, se plantean unas premisas que muestran la complejidad de esta función superior. En primer lugar, intervienen aspectos de procesamiento sensorial en función de la vía de adquisición del mismo, ya sea auditiva al oír palabras o visual al leerlas; en segundo lugar intervienen aspectos fonológicos, en tercer lugar léxico-semánticos y sintácticos. Todo ello implica la necesidad de activación de amplias regiones de la corteza cerebral para un correcto procesamiento de cada una de las etapas del lenguaje.

Por tanto, cuando se estudia el procesamiento del lenguaje usando estímulos visuales, como por ejemplo la presentación de palabras en una pantalla como es el caso de nuestro estudio, a la complejidad propia del análisis del lenguaje se añade que el proceso de reconocimiento visual de palabras es igualmente complicado e involucra varias operaciones cognitivas como la codificación visual de las letras, la transformación de la forma de las letras en grafemas y patrones ortográficos y la activación de estructuras léxicas y fonológicas con sus significados (Bentin et al, 1989; Ellis et al, 1987; Ellis et al, 1996; McClelland et al, 1981; Seidenberg et al, 1989; Bentin et al, 1995).

Es necesario, por tanto, conocer previamente cómo y en qué zonas se procesa el lenguaje para poder estudiar dichas zonas con ERPs.

Se postulan varias teorías en torno a los niveles de procesamiento cerebral de las palabras escritas:

-*Visión tradicional*: el procesamiento se compone de una serie de etapas: nivel ortográfico, activación visual léxica y representación semántica. Esta teoría ha recibido el nombre de procesamiento en cascada o en serie (Morton et al, 1969; Mc Clelland et al, 1979).

-*Visión actual*: el procesamiento se produce de forma paralela e interactiva. Los estímulos visuales son procesados en paralelo en todos los niveles y diferentes palabras son representadas por diferentes patrones de actividad en una red neural (Carr et al, 1985; Coltheart, 1985; McClelland et al, 1981; Seidenberg et al, 1989; Jared et al, 1991).

Con respecto a las zonas cerebrales implicadas, la representación topográfica del lenguaje es un concepto en continuo debate. El procesamiento del lenguaje está lateralizado al hemisferio izquierdo en la mayoría de las personas diestras. Sin embargo no todos los procesamientos del lenguaje se lateralizan de la misma forma (Pullvermuller et al, 2001; Zaidel et al, 1976).

Según otros modelos neurocognitivos actuales se postula desde hace unos años que el procesamiento del lenguaje se podría lateralizar de forma distinta. Aunque se mantiene el principio de especialización hemisférica, se conocen aspectos referentes a funciones más específicas del procesamiento cerebral del lenguaje en el que pueden participar los dos hemisferios. El procesamiento fonológico, sintáctico o gramatical de las palabras que indican acción (*function words*) sería lateralizado al hemisferio dominante. Sin embargo, los procesos relativos al significado de las palabras y a los aspectos pragmáticos del lenguaje involucrarían a ambos hemisferios (Friederici, 1995; Friederici et al, 1999, Heiss et al, 1999). A esto, hay que añadir que cuando se analiza el lenguaje, hay que distinguir entre los distintos tipos de palabras, como por ejemplo, la diferencia entre palabras abiertas (sustantivos y verbos) que dan el significado semántico al lenguaje y palabras cerradas (artículos, preposiciones, conjunciones) que dan la estructura sintáctica. Encontrar

componentes en los ERPs sensibles a esas diferenciaciones no es tan fácil ya que aunque es obvio pensar que cada categoría debe tener una representación en el cerebro, aún no está claro si esta distinción se debe a diferencias de tipo semántica o gramatical. Por tanto, a pesar de la gran utilidad de los potenciales se debe continuar investigando ya que aún no hay una técnica específica que encuentre las diferencias con total eficacia (Segalowitz et al, 2008; Damasio, 1993).

Se ha de tener presente que cuando analizamos el procesamiento del lenguaje mediante los ERPs, éstos no muestran al completo la actividad neuronal del córtex ya que los detalles mostrados son sensibles a parámetros técnicos de recogida de datos, procesamiento de los mismos y del contexto cognitivo del sujeto cuando se le presentan los estímulos, de forma que debe tenerse en cuenta a la hora de analizar posibles resultados (Molfese et al, 2006).

Principales componentes de los ERPs asociados al lenguaje

Las características neurofisiológicas de los ERPs asociados al lenguaje va a venir determinada por el tipo de tarea que se va a realizar y por la naturaleza de los estímulos que generan la respuesta evocada. Aunque la variabilidad es muy grande, destacan varios componentes de los ERPs que han sido asociados a estas tareas de lenguaje aunque son escasos los estudios realizados (Nobre et al, 1994; Pulvermüller et al, 2005; Pulvermüller et al, 2006; Laganaro et al, 2008) .

La N200 es una onda de latencia muy corta. Se ha indicado que no es capaz de distinguir entre cadenas de letras pronunciables o no pronunciables, indicando que ese componente es obtenido por un bajo nivel de procesamiento del lenguaje que no es afectado por el componente fonológico (Bentin, 1989; Bentin et al, 1995; Hillyard et al, 1983; Kutas et al, 1988). La P200 aparece relacionada con las bases neuronales de la atención involuntaria, aunque no ha sido relacionada con procesamientos

específicos del lenguaje (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2005). No obstante, estudios recientes sobre el comportamiento psicolingüístico sugieren que la información principal sobre las palabras que el paciente está recibiendo y su contexto es procesado en los primeros 200 milisegundos posteriores a la aplicación del estímulo (Marslen-Wilson et al, 1975; Marslen-Wilson et al, 1987; Mohr et al, 2002; Assadollahi et al, 2001).

Apoyando esta hipótesis, Marslen-Wilson comprobó como un sujeto podía repetir verbalmente una secuencia a los 300 milisegundos de recibirla, sugiriendo un procesamiento inicial extremadamente rápido (150-200 milisegundos) por tanto, es necesario que haya un procesamiento psicolingüístico antes de ese lapso de tiempo apoyando la hipótesis del procesamiento temprano (Marslen-Wilson et al, 1975). Estas latencias igualmente estaban influenciadas por el contexto tanto semántico como sintáctico, demostrando que el procesamiento de los diferentes tipos de información lingüística están muy cercanos unos a otros (Marslen-Wilson et al, 1975; Pulvermüller et al, 2006; Moss et al, 1997). Por tanto, al haber una evidencia creciente de que a latencias cortas se puede estudiar la información del acceso y procesamiento psicolingüístico en el estudio con potenciales de palabras oídas, se llega a la conclusión de que cualquier tipo de estímulo que provoque un acceso psicolingüístico va a presentar unas latencias iniciales similares de 200 milisegundos o incluso más cortas relevantes en el procesamiento cerebral del lenguaje (Pulvermüller et al, 2006).

Estas latencias cortas pueden ser estudiadas con potenciales evocados por medio del análisis de la actividad y por medio de la “*mismatch negativity*” (MMN) que refleja los cambios en el córtex auditivo humano producidos por la detección de estímulos previos a la atención, produciendo descargas neuronales involuntarias tras recibir un estímulo nuevo y que se muestran aproximadamente en los 200 milisegundos

posteriores a la exposición del estímulo (Näätänen , 1990).

Diversos estudios han propuesto diferencias entre el procesamiento sintáctico y el semántico del lenguaje (Kutas et al, 1988). Encontrar diferencias en los potenciales evocados a estos procesos es una de las líneas de investigación de la neurolingüística en el momento actual.

Una de las ondas de los potenciales evocados que responde al procesamiento semántico es la N400. Es una onda negativa que se distribuye a lo largo del área cerebral posterior bilateral cuando el sujeto percibe una anomalía semántica pero no cuando se le muestra una anomalía sintáctica (Kutas et al, 1983).

La N400 con anomalías semánticas ha sido mostrada en pacientes afásicos (Revonsuo et al, 1996) así como en otros contextos como en errores fonológicos (Kutas et al 1989; Bentin et al, 1995), cuando se muestran caras (Barret et al, 1989; Bobes et al, 1994; Olivares et al, 1994) y con la presentación de imágenes (Nigam et al, 1992).

La N400 aparece en un lapso de tiempo algo inferior en la conversación hablada que en la lectura. (Holcomb et al, 1990; Holcomb et al, 1991). Se ha relacionado con la activación en el giro angular izquierdo y con el aumento del consumo cerebral de glucosa (Nenov et al, 1991). Igualmente se ha descrito en un estudio de potenciales con listas de palabras aleatorias. Sin embargo, cuando se presentan al sujeto pseudopalabras (palabras sintácticamente correctas, pero sin significado real como por ejemplo TOGAMO), no se produce una reducción de la N400 (Van Peten et al, 1991). Es muy usado este aspecto para el estudio de la demencia tipo Alzheimer y en las afásias crónicas postictus (Hamberger et al, 1995; Friedmann et al 1992).

Sin embargo también se ha encontrado la N400 en otros tipos de estímulos, lo cual, disminuye su sensibilidad en el estudio de la semántica lingüística (Van Peten et al, 1991).

La onda P600 fue descrita inicialmente para caracterizar aspectos relacionados con la sintaxis del lenguaje. La P600 es una onda positiva con una latencia de unos 600 milisegundos que aparece en estudios donde a los sujetos se les presentaban oraciones con alguna palabra semánticamente anormal. La palabra en la cual se encontraba el error mostraba una positividad en los potenciales a los 500-800 milisegundos tras mostrar la imagen por lo que a esa onda se la denominó P600. Esta onda fue reproducida posteriormente en varios estudios donde se amplió el tipo de alteración gramatical volviendo a observarse la presencia de la P600 (Osterhout et al, 1992a; Osterhout et al, 1997).

Se evidenció igualmente en estos estudios que mientras la N400 aparecía más en palabras de tipo abiertas, la P600 aparecía fundamentalmente en palabras de tipo cerradas. (Osterhout et al, 1992b; Osterhout et al, 1997). Esta distinción tan precisa entre N400 como indicador de anomalías semánticas y la P600 como marcador de anomalías sintácticas, no queda tan claro tras los estudios de Friederici et al, 1993 y de Rösler et al, 1993; los cuales examinaron los potenciales evocados recogidos tras la exposición de sentencias habladas con y sin errores semánticos (significado incorrecto), errores morfológicos (tiempo verbal incorrecto) o sintáctica errónea (estructura de la frase alterada).

Se han descrito ondas tipo N400 en potenciales con anomalías semánticas o morfológicas en todos los electrodos (región de Broca derecha e izquierda, región de Wernicke derecha e izquierda, en los electrodos FZ, CZ y PZ). Los anomalías morfológicas producían también una positividad anterior después de 700 milisegundos. Los protocolos con alteraciones sintácticas producían una negatividad anterior de pequeña amplitud alrededor de los 180 ms inicialmente en la región izquierda de

Broca seguido de una negatividad frontal en el rango de tiempo de la N400.

Por tanto la distinción que inicialmente se mostraba clara mediante potenciales evocados entre sintaxis y semántica es más complicada desde que se han mostrado estos estudios donde tras presentar una anomalía sintáctica final en una frase algunos sujetos mostraban una P600 y otros mostraban una N400, lo cual indica que puede haber diferentes organizaciones interindividuales del lenguaje, apoyando de esta forma la teoría de que el lenguaje puede tener un procesamiento en paralelo en distintas áreas cerebrales (Osterhout, et al 1992a; Osterhout et al, 1992b; Carr et al, 1985; Coltheart, 1985; McClelland et al, 1981; Seidenberg et al, 1989; Jared et al, 1991).

Por tanto, las informaciones no coincidentes entre los procesos neurolingüísticos en estas respuestas cerebrales tardías y los estudios previos que muestran respuestas motoras a latencias de 300-400 ms tras un estímulo del lenguaje, evidencian dudas sobre si las respuestas tardías son las más apropiadas para explorar los procesamientos cerebrales cruciales para la comprensión del lenguaje y por tanto, se deberían enfocar los esfuerzos hacia la mejor comprensión de las latencias cortas que pueden ser estudiadas con la MMN, de ahí el interés creciente por el estudio de las latencias más tempranas en la caracterización del procesamiento cerebral del lenguaje (Pulvermüller et al, 2006).

1.2.4.3. Aplicaciones de los potenciales relacionados con eventos en el estudio de la afasia

El estudio del síndrome afásico por medio de los ERPs es relativamente novedoso. La mayor parte de los aún muy escasos estudios

realizados se concentra en los últimos 10 años mostrando entre sus conclusiones la necesidad de seguir analizando esta patología aumentando el número de pacientes para lograr un protocolo más eficaz que pueda ser aplicado en los sujetos afásicos (Kawohl et al, 2009; Laganaro et al, 2009; Laganaro et al, 2008; Csépe et al, 2001).

Para la correcta interpretación y conocer qué ERPs son los más adecuados para el estudio de la afasia, se debe partir de los conceptos expuestos en el apartado anterior con respecto a la localización topográfica del lenguaje. Se ha comprobado que en los sujetos diestros en los cuales el hemisferio dominante es el izquierdo, cuando se produce un daño en ese hemisferio izquierdo, el hemisferio derecho se transforma en relevante para la función del lenguaje aumentando la amplitud de los potenciales previos en ese hemisferio. Esa amplificación en la activación del hemisferio derecho se acepta que contribuye a la recuperación de la afasia (Kinsbourne et al, 1998) y ha sido comprobado mediante estudios con neuroimagen (Musso et al, 1999) y en pacientes con lesiones cerebrales (Moore et al, 1984; Moore et al, 1986).

Dado que los ERPs son útiles para ver la evolución del cuadro y la eficacia de las terapias administradas, se ha comprobado que los pacientes que recuperan bien los déficits del lenguaje muestran en los ERPs posteriormente al cuadro afásico un incremento de la actividad en el hemisferio izquierdo dominante dañado. Esto se interpreta como un indicio de la reintegración en una red neuronal funcional (Molfese et al, 2006; Molfese et al, 2008; Heiss et al, 1997; Heiss et al, 1999).

Teniendo en cuenta estas premisas con respecto a las localizaciones donde se debe enfocar el estudio de la afasia, en una revisión de las publicaciones sobre ERPs y afasia hemos evidenciado que los aspectos más estudiados han sido las latencias tempranas, la MMN, la P300 y la N400.

Las alteraciones en los potenciales tempranos (100-250 ms) suelen aparecer sólo en los pacientes con alteraciones léxico-semánticas. Sin embargo, no hay muchos estudios que se centren en las latencias cortas (Kawohl et al, 2009; Becker et al, 2007). Las alteraciones tardías (300-450 ms) se suelen relacionar con las alteraciones léxico-fonológicas (Laganaro et al, 2009).

En estudios realizados con afásicos usando estímulos auditivos y un paradigma “*oddball*” donde aparecían estímulos infrecuentes, no se encontraron grandes alteraciones en las latencias de los ERPs pero sí se describió que la amplitud de la onda N1 con una latencia aproximada de 100 ms se veía reducida, siendo considerada esta onda de latencia corta como un predictor del daño en la comprensión auditiva de las afasias. Una segunda onda negativa (N2) encontrada entre los 150 y 300 ms aparecía atenuada sugiriendo en este caso una alteración en la clasificación y discriminación de los estímulos. En los estudios topográficos, se comprobó cómo la afasia moderada se comportaba de forma distinta a la afasia severa. Igualmente, en revisiones posteriores de los pacientes, se evidenció que los pacientes mejoraban de su afasia por compensación de otras áreas distintas al área inicial dañada (Becker et al, 2007).

En el caso de estudios de pacientes afásicos con déficits de comprensión en los que se analizaba el lenguaje escrito a través de la lectura de palabras en una pantalla, aquellos que tenían un déficit de comprensión severo mostraron en los potenciales una positividad temprana entre los 200 y 400 milisegundos, con abolición de la N400 tras la presentación de palabras semánticamente incongruentes. En los pacientes con déficits de comprensión medios, apareció en los ERPs una onda N400 con una latencia mayor en comparación con los controles sanos. Se concluye que el acceso semántico y la integración de las palabras es producida de forma diferente según el grado de severidad del déficit de comprensión del lenguaje (Kawohl et al, 2009).

Otros autores han demostrado que las alteraciones en los ERPs pueden aparecer en distintas latencias en función de qué proceso de codificación del lenguaje se ha afectado, fundamentando el modelo de procesamiento cerebral del lenguaje en serie. En los pocos estudios en que se han obtenido ERPs durante tareas del lenguaje, comparando sujetos controles sanos con pacientes afásicos, se ha puesto en evidencia la presencia de diferentes patrones de caracterización neurofisiológica (Becker et al, 2007).

En algunos estudios realizados en los meses posteriores a la concurrencia del fenómeno afásico, donde la mayoría de los pacientes tenían más de 6 meses de evolución de la afasia, se ha encontrado mejoría y normalización de la amplitud de los ERPs sin presentar cambios en sus latencias, junto con la aparición de cambios en la distribución de la actividad cerebral, concluyendo que deben producirse mecanismos de compensación por otras áreas cerebrales normofuncionantes que compensen el déficit del área dañada. Sin embargo, estas regiones compensatorias aún no se conocen con claridad (Becker et al, 2007).

Estos resultados iniciales obtenidos en pacientes afásicos mediante la aplicación de técnicas neurofisiológicas muestran las posibilidades enormes de estos estudios tanto para la evaluación de la gravedad de la afasia como para valorar la eficacia de tratamientos farmacológicos y logopédicos en estos pacientes.

Objetivos

2. OBJETIVOS

1. Diseñar un protocolo de evaluación neurofisiológica de aspectos de la función del lenguaje, mediante el empleo de potenciales relacionados con eventos y la obtención de cartografía cerebral.
2. Caracterizar mediante el protocolo diseñado los patrones de actividad neurofisiológica en sujetos controles sanos y en pacientes afásicos crónicos post-ictus, estableciendo las posibles diferencias existentes entre ambos grupos.
3. Comprobar la eficacia de la memantina en el tratamiento farmacológico de los pacientes afásicos crónicos post-ictus, frente a un grupo de pacientes tratados con placebo.
4. Caracterizar los patrones de actividad neurofisiológica en pacientes afásicos crónicos post-ictus tratados con memantina, frente a un grupo de pacientes tratados con placebo.
5. Comprobar la eficacia de la rehabilitación grupal intensiva de la afasia (REGIA), asociada a la administración de memantina en el tratamiento de los pacientes afásicos crónicos post-ictus, frente a un grupo de pacientes tratados con placebo.
6. Caracterizar los patrones de actividad neurofisiológica en pacientes afásicos crónicos post-ictus tras la terapia combinada de rehabilitación grupal intensiva de la afasia y administración de memantina, frente a un grupo de pacientes tratados con placebo.
7. Estudiar la posible presencia de asociaciones entre la evaluación neurocognitiva de la afasia y las características neurofisiológicas de los ERPs.

Material y Métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Sujetos del estudio

3.1.1. Población de estudio

El protocolo de estudio empleado se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki (WMA, 1997) y fue aprobado previamente por el Comité ético de la Comisión de ensayos clínicos del Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y por la Agencia Española del Medicamento. Se obtuvo consentimiento informado de cada paciente o cuidador. Fue llevado a cabo entre Marzo de 2005 y Noviembre de 2007. Se registró en EudraCT (2004-002337-39), y el protocolo para el estudio se presentó en el registro de ensayos clínicos abiertos (www.clinicaltrials.gov; nº identificación NCT00196703).

El diseño del estudio consistió en un estudio de un centro único, randomizado, controlado con placebo, a doble ciego y de grupos paralelos de memantina/placebo y REGIA. Los pacientes fueron asignados de forma randomizada en números consecutivos, y usando un código de randomización generado por computadora, asignando los pacientes en una proporción 1:1 a los dos grupos. El ciego fue establecido con idénticos comprimidos recubiertos con película para la ingesta oral que contenían memantina (5 o 10 mg) o placebo. Los comprimidos fueron dispensados en contenedores con el código del paciente por un farmacéutico no ciego. Los investigadores, así como los pacientes y sus cuidadores, no eran conscientes de ello y no podían determinar la asignación del fármaco de estudio por la apariencia ni de ninguna otra forma (Bethier et al, 2009).

Las personas que han formado parte del estudio han sido sujetos sanos y pacientes ambulatorios de ambos sexos, cuya lengua nativa era el idioma castellano, con edades comprendidas entre los 18 y 70 años de

edad, agrupados según los criterios de inclusión y exclusión que se recogen a continuación.

3.1.2. Criterios de inclusión y exclusión

a. Grupo sujetos controles sanos

a.1. Criterios de inclusión

Edades comprendidas entre 18 y 70 años.

No presentar enfermedad mental ni física que le impidiera participar en el estudio o pudiera interferir en las pruebas que se les realizaran.

Escolaridad primaria completa o superior.

Funciones cognitivas adecuadas a su edad y escolaridad de acuerdo con puntuación obtenida en el Minimental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975).

Capacidad funcional para las actividades de la vida diaria dentro de la normalidad obtenida con la escala AVD (Escala de las actividades de la Vida Diaria) (Hindmarch et al, 1998).

El sujeto debía firmar el consentimiento informado.

a.2. Criterios de exclusión

Enfermedades neurológicas o médicas que pudieran alterar la función cognitiva.

Demencia vascular o degenerativa u otro tipo de enfermedades degenerativas que cursaran con demencia.

Enfermedades mentales graves distintas a la demencia.

Tratamiento en el momento actual o en el mes anterior con fármacos con probada acción sobre la función cognitiva.

Enfermedades médicas inestables o graves.

b. Grupo de pacientes afásicos crónicos

b.1. Criterios de inclusión

Edades comprendidas entre 18 y 70 años.

Diagnóstico de afasia de acuerdo con los criterios de la Western Aphasia Battery (cociente de afasia \leq 93.8 puntos (WABCA)) causada por accidentes cerebrovasculares (Kertesz, 1990).

Tiempo de evolución de la afasia superior o igual a 1 año.

Lesiones únicas o múltiples (que hubieran ocurrido en el mismo periodo) en el hemisferio cerebral izquierdo demostradas por pruebas de neuroimagen (TAC o RMN).

Escolaridad primaria completa o superior.

No haber recibido rehabilitación logopédica convencional de la afasia en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.

Poder completar el protocolo de evaluación.

Pacientes ambulatorios en condiciones físicas aceptables para la administración del tratamiento y que convivieran con un familiar o cuidador capaz y con voluntad de informar sobre la evolución del paciente.

Firma del Consentimiento Informado por el paciente o su representante legal.

b.2. Criterios de exclusión

Enfermedades neurológicas (por ejemplo epilepsia grave, traumatismo craneoencefálico) o médicas (por ejemplo EPOC, apnea del sueño) concomitantes que pudieran alterar la función cognitiva.

Demencia vascular o degenerativa (por ejemplo enfermedad de Alzheimer) y otro tipo de enfermedades degenerativas que cursaran con demencia (por ejemplo enfermedad de Parkinson).

Antecedentes de enfermedades mentales graves distintas a la demencia (por ejemplo esquizofrenia) que pudieran alterar la función cognitiva.

Tratamiento en el momento actual o en el mes anterior con fármacos con probada acción sobre la función cognitiva (agonistas dopaminérgicos, GABA-miméticos, antidepresivos).

Pacientes con enfermedades médicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial grave, cardiopatía grave o inestable).

Contraindicaciones para recibir tratamiento con memantina.

No firmar el Consentimiento Informado por el paciente o su representante legal.

c. Criterios de retirada y análisis previstos de las retiradas y los abandonos

Se consideró causa de retirada del estudio cualquier motivo que implicara la suspensión del tratamiento con memantina o placebo o la imposibilidad de realizar seguimiento del paciente, incluyendo los siguientes:

- intolerancia a la medicación en estudio (memantina o placebo) determinada por las reacciones adversas asociadas a la administración de la memantina
- necesidad de introducir al tratamiento psicofármacos que puedan enmascarar la eficacia de la memantina (antidepresivos, hipnóticos, etc.)
- cualquier otro motivo que implique la necesidad de suspender la medicación
- pérdida del seguimiento antes del primer control
- violación del protocolo (el paciente o el sujeto control no cumple el protocolo adecuadamente)
- retirada del consentimiento (el paciente decide abandonar el ensayo)
- muerte

3.1.3. Evaluaciones y fármaco

3.1.3.1.-Evaluaciones de los sujetos

El grupo control de sujetos sanos estuvo formado por un total de 15 personas. El grupo de pacientes afásicos estuvo formado por un total de 28 pacientes inicialmente, siendo 27 los que completaron el estudio en todas sus fases y fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos (según recibieran tratamiento farmacológico o con placebo) con un estudio a doble ciego.

Los sujetos del grupo control y los pacientes afásicos tuvieron el mismo protocolo de estudio con la diferencia de que el grupo control tuvo una sola evaluación mientras que el grupo de pacientes afásico tuvo un total de 6 visitas.

a. Visitas realizadas por los sujetos del grupo control

Los sujetos del grupo control realizaron una sola visita en la cual se comprobó que se ajustaban a los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión.

Se les realizó el Test de Minimental y la Escala de Actividades de la Vida Diaria comprobando que estaban dentro de la normalidad. A continuación se les realizó una evaluación neurofisiológica que consistió en el mismo protocolo aplicado a los pacientes afásicos.

b. Visitas realizadas por los pacientes afásicos

Los pacientes afásicos tuvieron una serie de visitas realizadas según el protocolo de estudio con una duración y fecha preestablecida en el mismo (Figura 2).

En estas visitas, los pacientes eran estudiados en conjunto por varios investigadores y se le realizaban tanto los test cognitivos, como las pruebas logopédicas y las pruebas neurofisiológicas en una misma sesión.

Las distintas sesiones que realizaron se detallan a continuación:

-Visita 1a: Evaluación Basal Múltiple (pre-aleatorización)

Se realizó antes de iniciar el tratamiento con memantina o placebo y consistió en la administración de la WAB para establecer la presencia, tipo y gravedad de la afasia.

Se realizó tras esto la evaluación neurofisiológica para tener un registro basal de los ERPs previo a la terapia de los pacientes.

-Visita 1b: Evaluación Basal Múltiple (pre-aleatorización)

Se realizó 1 semana después de la evaluación previa utilizando la misma escala de evaluación (WAB) con la finalidad de certificar la estabilidad clínica de la afasia.

-Visita 2: Semana 4 (fin de escalada de dosis)

Se realizó a la 4 semana del tratamiento con memantina o placebo, una vez alcanzada la dosis deseada para valorar tolerancia, posibles efectos adversos y adherencia al tratamiento así como la fiabilidad del cuidador.

-Visita 3: Semana 16 (dosis estable sin tratamiento intensivo de lenguaje)

Se realizó a las 12 semanas del tratamiento con dosis estable de memantina 20 mg/día o placebo (16 semanas desde el inicio del estudio) antes de iniciar la REGIA.

Se administró la misma escala de evaluación WAB que en las anteriores buscando cambios con respecto a los valores previos.

Se realizaron a continuación las pruebas neurofisiológicas para la obtención de los ERPs con el mismo protocolo que en la evaluación basal para buscar cambios neurofisiológicos.

-Visita 4: Semana 18 (dosis estable con tratamiento intensivo de lenguaje)

Se realizó 2 semanas después del inicio de la terapia del lenguaje restringida manteniendo la dosis de memantina o placebo.

Se administró la misma escala de evaluación de la WAB que en las anteriores buscando cambios con respecto a los valores previos.

Se realizaron a continuación pruebas neurofisiológicas para la obtención de los ERPs con el mismo protocolo de la visita anterior para buscar cambios neurofisiológicos con respecto a la visita anterior.

-Visita 5: Semana 20 (dosis estable tras tratamiento intensivo del lenguaje)

Se realizó 2 semanas después de la suspensión de la terapia de rehabilitación del lenguaje pero manteniendo la dosis de memantina (20 mg/día) o placebo.

Se administró la misma escala de evaluación WAB que en las anteriores buscando cambios con respecto a los valores previos

Se realizaron a continuación pruebas neurofisiológicas para la obtención de los ERPs con el mismo protocolo de la visita anterior para buscar cambios neurofisiológicos con respecto a la visita anterior.

Se obtuvieron, por tanto, ERPs en la evaluación basal, semana 16 (evaluación 2), semana 18 (evaluación 3) y semana 20 (evaluación 4).

3.1.3.2. Fármaco empleado y dosis

El fármaco empleado en nuestro estudio ha sido la memantina, la cual tiene una acción antagonista no competitiva con afinidad moderada por los receptores NMDA. Su acción es el bloqueo de la acción del glutamato, el cual en estados de activación continua por concentraciones elevadas, puede producir degeneración neuronal.

La memantina presenta selectividad para los receptores NMDA del cerebro mientras que no la tiene para otras localizaciones. Su mecanismo

de bloqueo es no competitivo por tanto, es necesaria la activación del receptor previa para que pueda realizar su efecto.

Las características técnicas de los fármacos fueron:

-Fármaco experimental:

- Principio activo: Clorhidrato de memantina (Ebixa®)
- Forma farmacéutica: Comprimidos con cubierta pelicular 10 mg
- Vía de administración: Oral
- Grupo terapéutico:
 - Fármacos anti-demencia
 - Código ATC: N06DX01
- Números de autorización de comercialización:
 - EU/1/02/219/004-6
 - EU/1/02/219/013

-Fármaco control: Placebo

- Forma terapéutica: Comprimidos con cubierta pelicular (10 mg)
- Vía de administración: Oral

El proceso de recepción y dispensación de la medicación del ensayo se realizó a través del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

-Pautas de medicación

La medicación del ensayo fue envasada y distribuida por Lundbeck que distribuyó los comprimidos de Ebixa ® de 10 mg y del placebo al Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Con el fin de mantener el ciego, los pacientes recibieron un

comprimido de memantina (Ebixa®) 10 mg o un comprimido, de apariencia idéntica, de placebo según la pauta terapéutica ya mencionada. El tratamiento doble ciego fue envasado y dispensado en envases con números de medicación únicos. Las etiquetas de la medicación cumplieron con los requisitos legales. El diseño del estudio fue doble ciego controlado con placebo.

Los pacientes fueron tratados con una dosis inicial de memantina o placebo de 5 mg ($\frac{1}{2}$ comprimido por la mañana) durante 1 semana. Si esta dosis era bien tolerada en la segunda semana se aumentaba la dosis a $\frac{1}{2}$ comprimido por la mañana y $\frac{1}{2}$ comprimido por la noche durante 1 semana, para aumentar en la tercera semana a 1 comprimido por la mañana y $\frac{1}{2}$ por la noche y en la 4 semana alcanzar la dosis deseada de 1 comprimido por la mañana y 1 comprimido por la noche (Parsons et al, 2007; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Lundbeck, 2002). La dosis de 20 mg/día fue mantenida hasta la semana 20.

En todas las visitas se les preguntó sobre la tolerabilidad a la medicación y se evaluaron los acontecimientos adversos de la medicación, de la medicación concomitante y las constantes vitales. El cumplimiento se determinó en cada visita por el conteo de comprimidos.

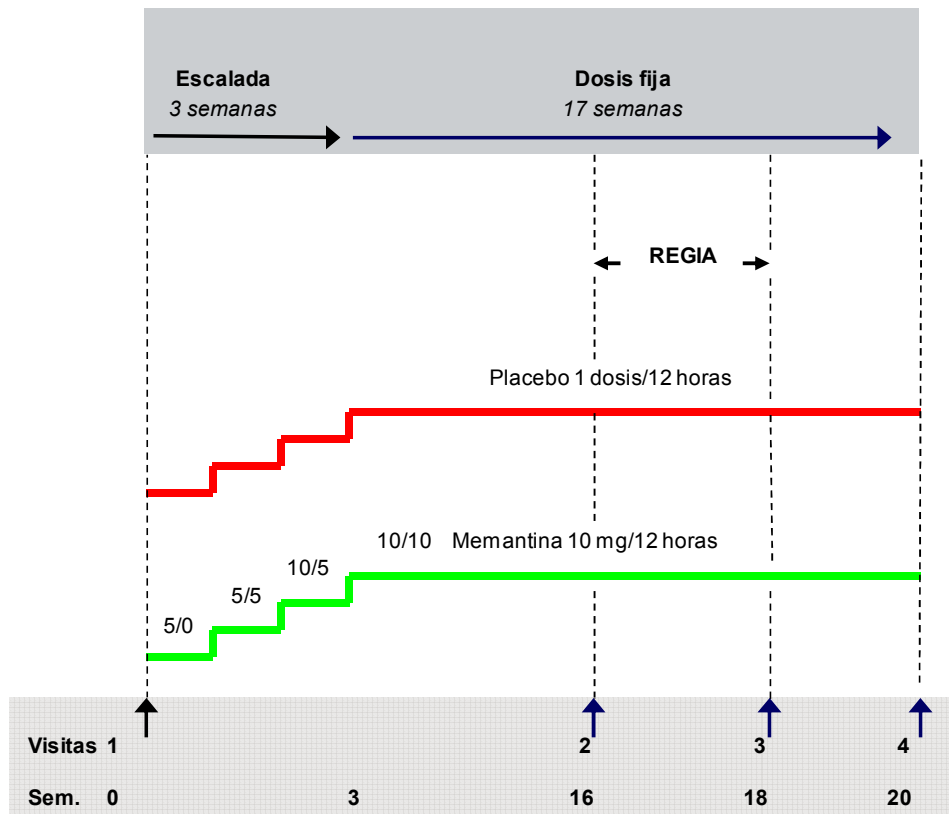


Figura 2. Diseño del estudio y fases temporales. Se muestran las semanas del estudio y las visitas donde se realizaron potenciales evocados señaladas con una flecha vertical.

3.2. Equipo y material empleado

3.2.1. Equipo y Material empleado para la evaluación Neurofisiológica

a. Equipo NEUROSCAN STIM 2.0

El equipo de estimulación empleado, ha sido el Sistema STIM 2.0 de Neuroscan, provisto de programas con protocolos específicos para evaluar todas las funciones atencionales, perceptuales, emocionales, lenguaje, memoria, etc. mediante tareas de tipo sensorial, cognitivas y neuropsicológicas. Está considerado como una herramienta validada para realizar diversas tareas y poder trabajar en conjunción con otros sistemas

como el software SCAN 4.1, produciendo triggers sincronizados que éstos usarán posteriormente para su análisis.

El sistema STIM se compone de 8 secciones con diversos tests incluidos en cada una de ellas:

- Motor: que contiene las tareas Tap y Track
- Perceptual: que contiene las tareas Contrast, Naming y Stroop
- Attention: contiene las tareas Cued, Contingent CPT, Visual CPT y Audio CPT
- Memory: contiene las tareas Spatial Memory, Verbal Learning y Serial probe recognition
- Cognitive: contiene las tareas Card sorting y Categories
- Gentask: programa que permite realizar tareas diseñadas por el usuario
- Sound Editor: permite editar archivos SND y WAV
- Utilidades: conversor de imágenes

Para la realización de nuestro estudio hemos usado el módulo Verbal Learning Test (VLT) que corresponde a una de las secciones para la realización de tareas de lenguaje.

El sistema STIM puede ser controlado por varios sistemas de entrada (input) como un teclado alfanumérico estándar, un ratón o un pad con 4 botones de respuesta.

Todo el sistema STIM esta calibrado con unos estándares internacionales que son realizados por la empresa Intellimed, que es la distribuidora para España y Reino Unido de estos equipos.

b. Equipo informático requerido para el sistema STIM

El software STIM estaba contenido en un PC especial suministrado por la empresa Intellimed el cual cumplía todos los requisitos necesarios como eran tarjetas y conexiones especiales. Fue un modelo Pentium Core 2 Duo con 2 gigas de memoria RAM comprobado por sus técnicos para una correcta calibración y funcionamiento adecuado, sin tener nosotros que hacer ninguna maniobra para su puesta en marcha.

El monitor usado ha sido de la marca Samsung (17 pulgadas), siendo éste el monitor suministrado por la empresa Intellimed como el único homologado con el Software STIM para realizar correctamente los estudios.

c. Equipo NEUROSCAN SCAN 4.3

El equipo de electroencefalografía digital usado ha sido el sistema SCAN 4.3 versión full de Neuroscan, con sistemas de registro especialmente diseñados para obtener hasta 32 señales bioeléctricas cerebrales promediadas de respuestas evocadas por los distintos protocolos de estimulación. Constaba además de software de análisis de señales y cartografía cerebral, programas de localización de generadores cerebrales de las funciones cognitivas analizadas y posibilidad de trabajar con datos anatómicos individualizados.

El sistema Scan 4.3 versión full incluye tanto el módulo de adquisición como el de análisis de datos usando el módulo de amplificadores 5083 SynAmps de Neuroscan. El software usado permite un formato de trabajo de 32-bit que aumente la resolución de equipos previos.

Se compone de 3 módulos principalmente:

-Scan adquisición: permite ser usado como una estación de adquisición de datos distinta a la del sistema STIM para analizar datos en ella misma o bien exportarlos a otro equipo.

-Scan análisis: es el modulo usado para analizar todos los datos obtenidos en el equipo STIM. Permite procesar los archivos de EEG continuos con una batería de algoritmos de análisis muy avanzados, actualizados a la última versión de los mismos.

-Scan importación/exportación: permite exportar los datos obtenidos a archivos tipo ASCII y EDF (European Data File Format) permitiendo que estos datos sean analizados o visualizados en otro software compatible.

El software fue usado en un PC con unas características mínimas determinadas por la empresa Intelimed. En nuestro caso, el equipo informático adquirido superaba las especificaciones mínimas en gran medida, ya que hemos usado un ordenador Pentium QUADCore© con 4 gigas de RAM, 500 gigas de disco duro y una pantalla TFT panorámica de 24" marca Benq© para una mejor visualización y análisis de los datos obtenidos.

3.2.2. Evaluación de la afasia: Western Aphasia Battery (Kertesz, 1990)

Las escalas multidimensionales como la Western Aphasia Battery (WAB) (Kertesz, 1990) utilizadas habitualmente para el diagnóstico de la afasia son útiles para establecer el diagnóstico taxonómico y valorar los cambios globales de la afasia durante el tratamiento.

El resultado de este test se mide por el llamado Cociente de Afasia de la Western Aphasia Battery (WABCA) siendo su puntuación máxima de

100 puntos. Su resultado es la suma de 4 índices o subtests verbales (Kertesz, 1990):

- lenguaje espontáneo (contenido de información, fluencia),
- comprensión auditiva (respuestas sí-no, reconocimiento auditivo-verbal y órdenes secuenciales),
- repetición, y
- denominación (denominación de objetos, fluencia semántica, completar oraciones y respuesta a preguntas).

En la visita de evaluación basal múltiple se consideraron afásicos a los pacientes que obtuvieron una puntuación ≤ 93.8 en el Cociente de Afasia de la Western Aphasia Battery (WABCA).

Los pacientes que obtuvieron un WABCA ≥ 93.8 fueron excluidos del estudio, pues no se los consideró afásicos. En las visitas 2, 3 y 4, el coeficiente de afasia se utilizó como parámetro principal de eficacia, pues valora los cambios globales de la afasia.

Las características del lenguaje espontáneo se establecieron mediante la descripción de la escena del picnic de la WAB (Kertesz, 1990).

Se definieron como respondedores en este trabajo, a aquellos pacientes que mostraron al menos una mejoría de 5 puntos en esta prueba. Se realizaron evaluaciones con el WAB en todas las visitas realizadas por los pacientes afásicos durante su estudio.

Evaluación de la dominancia manual

El Inventario de lateralidad manual de Edimburgo. (Oldfield, 1971) es un cuestionario breve de 10 preguntas, fácil de administrar. Es muy útil para evaluar la preferencia manual en cocientes de lateralidad, ya que

evalúa distintos aspectos de destreza manual espontánea, permitiendo crear un valor numérico a la lateralidad cerebral que varía desde la preferencia de la mano derecha a la mano izquierda. Es el test más usado por ser el más riguroso para cuantificar la habilidad del uso de la mano en el ser humano.

3.2.3. Programa de rehabilitación del lenguaje: REGIA

REGIA o Rehabilitación Grupal Intensiva de la Afasia, es una nueva técnica que requiere la práctica intensiva y que ha demostrado ser más eficaz a las técnicas convencionales (Pulvermüller et al, 2001; Berthier et al, 2009). REGIA estimula al paciente a comunicarse solamente utilizando la modalidad oral desaconsejando el empleo la comunicación no-verbal (Pulvermüller et al, 2001).

a. Protocolo de realización de la REGIA

REGIA es una terapia intensiva de lenguaje: 3 ó 4 horas al día durante 10 días consecutivos (total 30-40 horas) que se administra de forma grupal: 2 ó 3 pacientes, terapeuta y co-terapeuta. Consiste en un juego lingüístico de intercambio de láminas (cartas) que muestran objetos y acciones. Los pacientes tienen que unir las parejas iguales y para ello tienen que pedir la lámina deseada a otro paciente (Pulvermüller et al 2001; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al, 2005; Meinzer et al, 2008; Barthel et al, 2008; Maher et al, 2006; Szaflarski et al, 2008; Pulvermüller et al, 2008; Richter et al, 2008).

b. Funciones del terapeuta

Un aspecto importante es como implementar la restricción en el escenario terapéutico de un sujeto afásico postictus que fuerce al paciente a participar en una práctica masiva de aquellas funciones del lenguaje especialmente afectadas por la lesión y deje de usar otras

formas de comunicación alternativas que son las que está usando en la actualidad (Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 2009).

Para ello, el terapeuta guía la práctica del juego (conduce el juego), inicia el entrenamiento, enseña o guía al afásico y le informa a él/ella y a los otros interlocutores que participan en el juego acerca de las estrategias más oportunas que se pueden aplicar en el juego. Además, el terapeuta distribuye los turnos dándole el tiempo suficiente al afásico para que construya una frase comprensible (Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 2009).

c. Funciones del co-terapeuta

Es necesaria la figura de un coterapeuta ya que el terapeuta participa él mismo en el juego y no debe ver las láminas de los pacientes. Por lo tanto, la función del co-terapeuta es ayudar a los pacientes y proporcionar el refuerzo social y estimular la comunicación entre los participantes (Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 2009).

d. Realización de la tarea

Los participantes en el juego se sientan en una mesa unos en frente de otros separados por paneles (que hay sobre la mesa), de modo que no se puedan ver las láminas de los otros participantes. (Figura 3)

La batería de tratamiento total comprende 616 tarjetas con imágenes (5 categorías que incluyen nombre de objetos (palabras de altas, medias y bajas frecuencias), colores, números, acciones y parejas mínimas fonológicas (“ajo-ojo”) (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2008).

En cada juego, los participantes tienen 15-30 láminas ante ellos, siempre tiene que haber un par de láminas de cada imagen y todos los jugadores tienen el mismo número de láminas. Los niveles de dificultad se

ajustan a las habilidades comunicativas de los pacientes mediante la elección de tarjetas adecuadas a cada nivel de ejecución de los mismos.

Un jugador coge una lámina y solicita al otro jugador, sin mostrarle la imagen, que le dé su homólogo (una carta idéntica). Para ello debe describir oralmente el contenido de la carta. Ahora el participante solicitado tiene varias posibilidades de respuesta: 1) enseñar la lámina solicitada en caso de disponer de ella; 2) decir que no la tiene o; 3) en caso de duda porque no haya entendido correctamente al otro participantes, preguntar acerca de los detalles de la carta. Los participantes se alternan el turno de peticiones. Los pares de láminas encontradas pertenecen al participante que las ha obtenido y el que ha acaparado más láminas será el ganador del juego. Este juego se hace más complejo a lo largo de la terapia, especialmente cuando además del objeto los participantes deben mencionar el número y el color de los objetos representados en las láminas. Esta estrategia estimula la generación de frases y oraciones. Para un buen desempeño del juego, es crucial que el co-terapeuta explique las normas del mismo a los sujetos afásicos las veces que sea necesario hasta tener la certeza que se ha comprendido por todos los participantes (Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 2009).

Las exigencias de comunicación y comprensión deben ser aumentadas en el curso de la terapia. Para prevenir los fallos repetidos, una frustración concomitante y un aborrecimiento por participar en la actividad, al principio todas las declaraciones acerca de las láminas son permitidas. A medida que la terapia progresa en el transcurso de las 2 semanas, el terapeuta introducirá reglas más complejas de comunicación subiendo del nivel 1 hasta el nivel 4 (Pulvermüller et al, 2001; Holland et al, 1996). Un ejemplo de este progreso se muestra en el siguiente ejemplo.

-Nivel 1:

-Solicitar: un paciente pregunta a otro: “¿libro?”

-Respuesta: el paciente responde: “sí, libro” o “no, libro”

-Nivel 4:

-Solicitar: “Juan, ¿tienes 4 zapatos negros?”

-Respuesta: “Sí, Antonio, tengo 4 zapatos negros” o “No, Antonio, no tengo 4 zapatos negros”

Las exigencias del juego que se le pide a los pacientes son las siguientes:

-los jugadores responden con el nombre apropiado

-preguntar si el participante tiene la lámina y si la respuesta es afirmativa, preguntaría este último jugador

-responder y preguntar amablemente

-las frases formuladas tienen que ser gramaticalmente correctas

Estas reglas estimulan a los participantes a hablar cada vez más y además deben promover una comunicación muy similar a la utilizada en la ejecución de actividades de la vida diaria. De hecho en el día a día uno apela a sus compañeros por su nombre, casi continuamente formulamos preguntas para saber si nuestro interlocutor posee el objeto que deseamos y, finalmente pronunciamos nuestras peticiones empleando un tono cortés. Es importante que la complejidad y la demanda de aplicación de estas reglas se aumenten de forma individualizada dependiendo de la problemática concreta de cada paciente. Para ello es esencial el refuerzo social (adaptado también a cada paciente) que será dado por el terapeuta y el co-terapeuta. Esta terapia puede ser muy beneficiosa al ser menos costosa, más intensiva y ecológica que las terapias tradicionales, favoreciendo una interacción social y una comunicación similar a la que

utilizan los afásicos en su vida cotidiana (Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 2009).

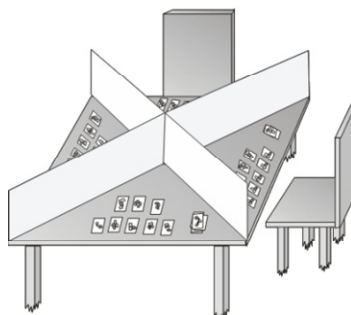


Figura 3. Representación esquemática de la mesa de terapia usada (Pulvermüller y Berthier, 2008)

3.3. Protocolo de estudio

3.3.1. Preparación del paciente y de la habitación de registro

El estudio se realizó siempre en la misma habitación, con luz artificial y con las mismas condiciones ambientales y materiales. El aislamiento consistió en convertir la habitación en una cámara insonorizada de Faraday por medio de una malla aislante de carbono que la recubría por completo, pintada posteriormente con pintura standard para conseguir un aislamiento completo de cualquier tipo de interferencia eléctrica exterior siendo esto necesario para realizar el registro de potenciales bioeléctricos en sujetos humanos.

De esta forma, el sujeto no recibía ninguna modalidad de información sensorial diferente de la tarea concreta que tenía que realizar, ni tampoco el equipo que estaba libre de interferencias eléctricas externas.

Los sujetos se encontraban en situación de reposo, sentados en un sillón para registro electroencefalográfico frente al monitor que presentaba los estímulos específicos relacionados con el estudio.

Para el cálculo de la distancia exacta de la posición del monitor y el sillón, se usó la fórmula que a continuación se muestra (Figura 4)

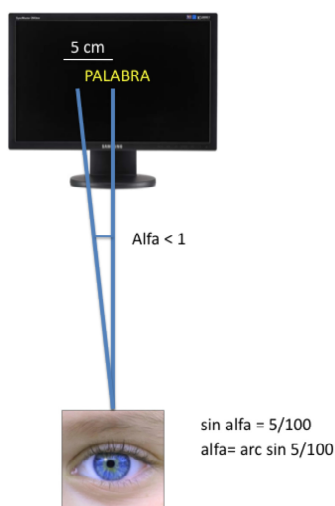


Figura 4. Esquema para el cálculo de la distancia sujeto-monitor para la correcta visualización de los estímulos (Pulvermüller et al, 2004)

Los cálculos realizados permitieron mostrar la distancia exacta entre el sillón y el ojo del sujeto y el monitor de presentación de estímulos, siendo ésta de 2 metros. Situándose en el centro del sillón, se trazaba una línea imaginaria perpendicular al eje vertical del sillón y del monitor. A partir de esa línea y desde el sillón, se trazaba otra línea imaginaria con un ángulo de 1 grado hacia la izquierda pantalla para calcular la longitud máxima de la palabra a mostrar que se estableció en 5 centímetros desde el punto medio a la izquierda.

Por tanto, la longitud máxima de la palabra mostrada en el monitor era de 10 centímetros (5 centímetros hacia la derecha y 5 centímetros hacia la izquierda).

Con estas medidas nos asegurábamos que una persona que mirara a la zona central de la pantalla la cual se marcaba con una cruz cuando no se visualizaba ninguna palabra, pudiera ver la palabra completa sin tener que desviar la mirada a ningún sitio por estar dentro del campo visual evitando así artefactos por actividad muscular (Pulvermüller et al, 2004).

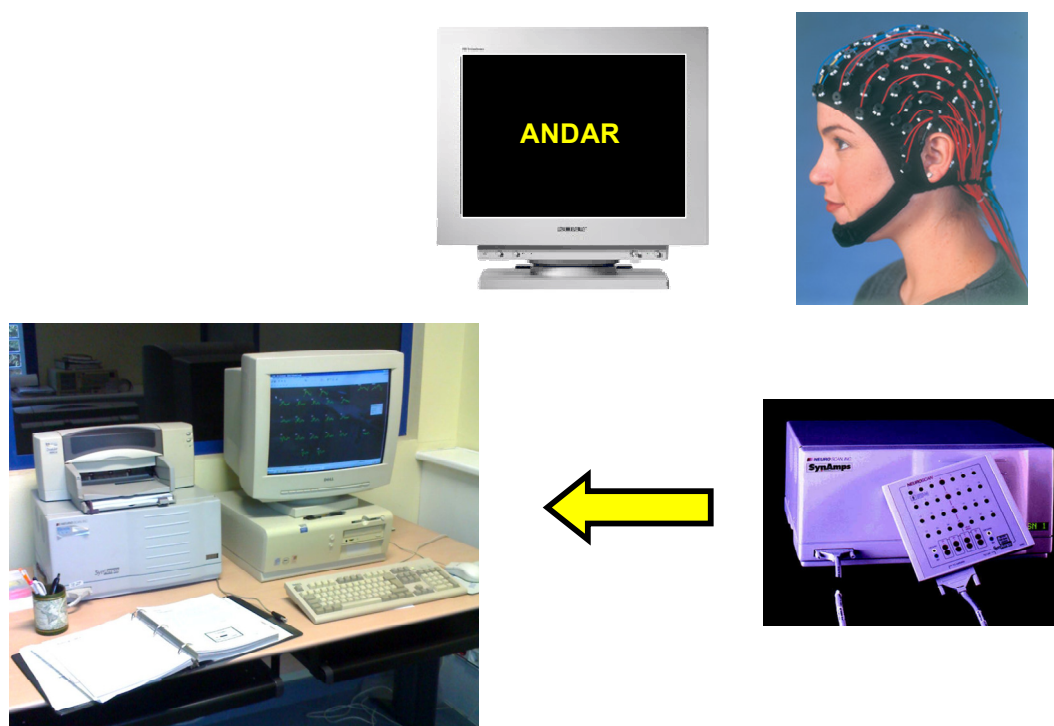


Figura 5. Representación esquemática del protocolo de estudio de los Potenciales Relacionados con Eventos

3.3.2. Obtención de EEG continuo

Se colocó a los sujetos un casco de electrodos del tipo Electrocap (Electrocap, Inc.) conectado al sistema de filtraje, amplificación y registro de actividad eléctrica cerebral (impedancia de los electrodos < 3

kilohmnios; frecuencia de muestreo, 250 Hz por canal; banda de frecuencias=0.35-50 Hz; actividad referida a pabellón auricular) (Figura 5).

Para esto, se sentaba inicialmente al paciente en una silla donde se le mostraba el casco y los utensilios que se iban a usar (gel conductor, jeringa desechable y agujas, sin punta ni visel, desechables).

Tras mostrarle el equipo, procedíamos a fijar el casco mediante esponjas que se acoplaban a los electrodos correspondientes. El casco se aseguraba con dos cintas: una a la barbilla y otra torácica, comprobándose su correcta posición y la de todos los electrodos.

Se colocaban los electrodos de los lóbulos de las orejas, cuya función es servir como tierra, con gel conductor y a continuación, se administraba el gel al resto de orificios del casco en las 19 localizaciones del cuero cabelludo: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 y O2, de acuerdo con el sistema internacional 10-20. (Figura 6)

Los movimientos oculares verticales y horizontales fueron monitorizados por electrodos situados por encima y por debajo del canto externo del ojo derecho y lateral al canto externo del ojo izquierdo. La actividad cardíaca fue igualmente recogida con un electrodo a la altura del cuello.

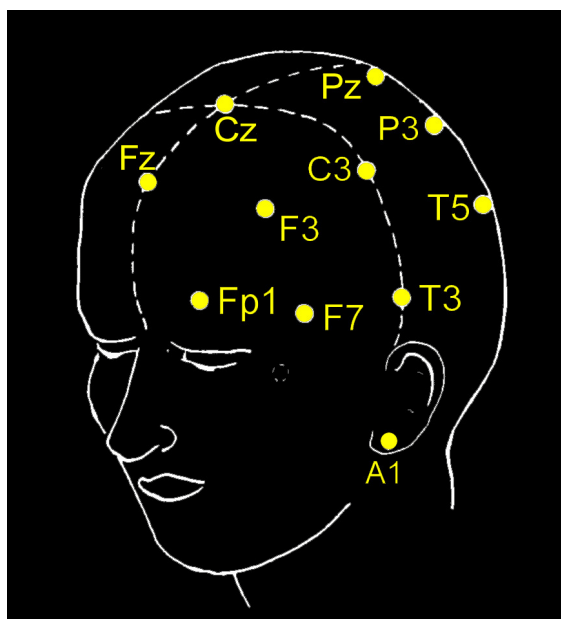


Figura 6. Esquema de la localización de los electrodos de registro usando el casco de electroencefalografía.

Se realizaban diversas pruebas de impedancia en el software de adquisición mientras se administraba el gel conductor comprobando que la impedancia estaba siempre en los rangos y valores adecuados para un estudio de estas características (menor de 5 kilohmios)

Si el sujeto de estudio necesitaba gafas para poder realizar la tarea, éstas eran colocadas por fuera del casco sujetas con esparadrapo para que no contactaran con la piel del sujeto y pudieran separar los electrodos del cuero cabelludo o producir algún tipo de interferencia.

Antes de realizar la prueba, se le explicaba al sujeto el procedimiento a seguir; la única instrucción concreta que recibía acerca de la tarea es que *“fijara su vista en la zona central de la pantalla donde aparece inicialmente una cruz y realizara una lectura silenciosa de las palabras que aparecieran en el monitor”*.

Además de esto, se le aconsejaba que parpadeara lo menos posible y en el caso de necesitar hacerlo, proceder cuando no se

presentara ningún estímulo, que no que se moviera y que al leer los labios permanecieran inmóviles para evitar artefactos musculares en el estudio.

Tras la explicación de las instrucciones, se procedía a crear un archivo de texto en el ordenador con los datos de filiación del paciente, fecha, hora, uso de gafas o lentillas, incluyendo además cualquier incidencia relevante que pudiera ocurrir en la exploración tal como sudoración, movimientos excesivos, problemas en el registro, etc. para ser tenidos en cuenta si fuera necesario en el análisis posterior.

3.3.3. Realización de la tarea del estudio: Protocolo de estudio neurofisiológico (Figura 5)

Se diseñó un archivo con protocolo de estimulación propio en el Sistema STIM 2 Complete de Neuroscan. Consistía en la presentación con cadencia variable, aleatoria y sucesiva de una relación de 300 palabras escritas (presentadas una a una), mostradas en la pantalla del monitor, y que correspondían a las categorías semánticas de nombres comunes concretos (100 palabras como, por ejemplo, “*silla, lápiz, vaca, llave*”), verbos concretos de acción (100 palabras como, por ejemplo, “*pagar, mirar, tocar, comer*”) o adjetivos concretos (100 palabras como “alto, bajo, largo”). Los estímulos presentados, eran todos bisilabos y escritos en color amarillo sobre fondo negro.

Para la elección de las palabras más adecuadas, en primer lugar se comprobó que todas ellas presentaban una frecuencia alta de uso (mayor de 20 por millón). Posteriormente se realizó una selección por medio de cuestionarios realizados a universitarios de aquellas más representativas de la categoría nombres y verbos.

Los estímulos visuales se presentaban según el siguiente protocolo:

- Duración del estímulo en la pantalla: 500 milisegundos
- Variabilidad en inicio del siguiente estímulo entre 1000 – 2000 ms (durante este tiempo en la pantalla se mostraba una cruz en el centro de la pantalla para evitar que el sujeto desviase la mirada)
- Dado que exceptuando los sujetos control, el resto de sujetos eran personas con afasia, se dividió la tarea total en 3 tandas para evitar fatiga y ayudar a mantener la atención durante la realización de la prueba. Las tandas tenían 100 estímulos cada una con una duración aproximada de unos 7 minutos cada una.

Cada vez que se presentaba al sujeto una palabra se enviaba una señal (trigger) desde el equipo de estimulación (STIM 2 Complete de Neuroscan) al equipo de EEG (SCAN 4.3 de Neuroscan) que codificaba el momento preciso en que se presentaba el estímulo (necesario para definir temporalmente el ERP) y el tipo de estímulo (necesario para definir si se trataba de un nombre, un verbo o un adjetivo usando para ello un código numérico que se correspondía con cada tipo de estímulo). Se realizó el registro continuo de EEG durante toda la prueba.

3.3.4. Análisis off-line (Figura 5)

A partir del registro de cada una de las 3 tandas de cada sujeto, se procedía a su análisis usando el software SCAN 4.3 uniéndolas en un solo archivo continuo.

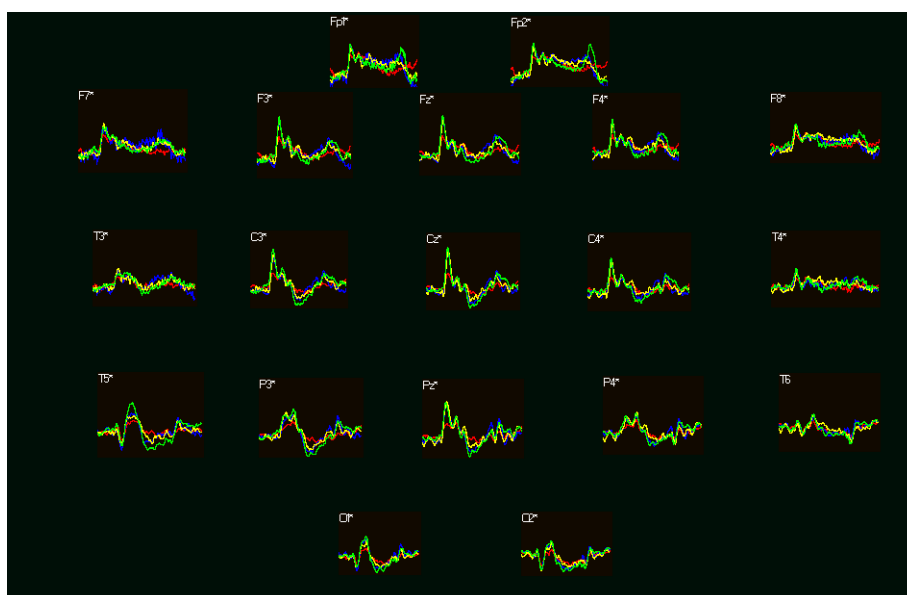
A partir de éste, se obtuvieron tantas épocas como estímulos se le habían presentado (100 nombres, 100 verbos y 100 adjetivos). Cada época se extendía desde 100 ms antes de la presentación del estímulo

(considerados como línea de actividad base pre-estímulo) hasta 1000 ms posteriores a ese estímulo) (Figura 8).

A partir de esas épocas, se obtuvieron inicialmente en cada sujeto tres promedios (“averages”) correspondientes a los potenciales evocados obtenidos durante la presentación de los estímulos.

Una vez obtenido los 3 promedios individuales y tras realizarse el filtraje de la señal manual para eliminar artefactos, se realizaba un gran promedio de los pacientes que recibieron memantina, otro gran promedio con los pacientes que recibieron placebo y otro gran promedio con los sujetos control de cada una de las categorías previamente nombradas. (Figura 7)

El estudio individual y grupal de los promedios obtenidos permitió la caracterización de las ondas electroencefalográficas mediante ERPs y cartografía cerebral de las regiones corticales implicadas en la codificación y procesamiento de palabras presentadas como estímulos visuales.



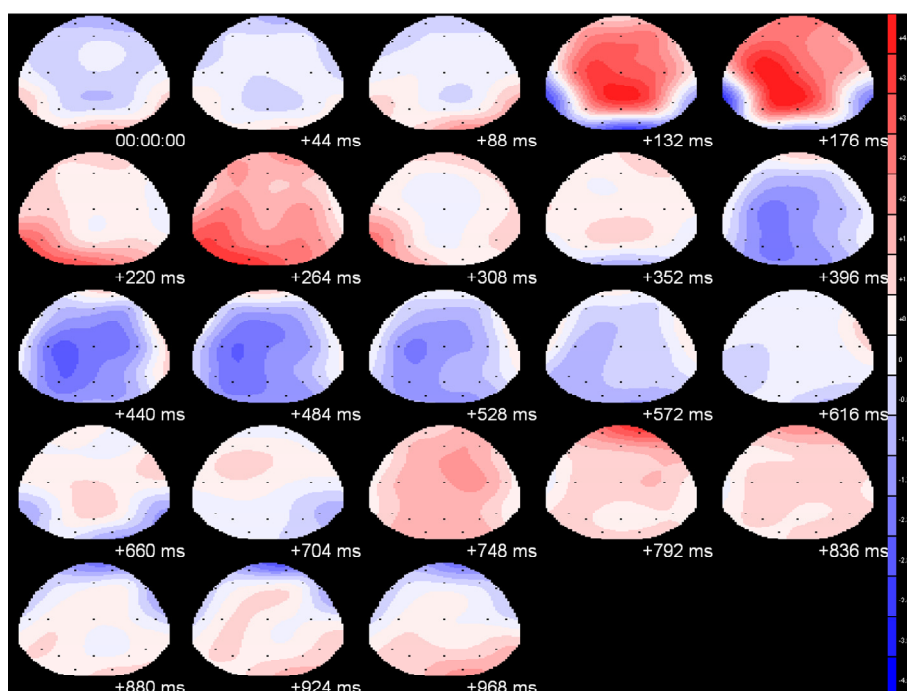


Figura 7. Representación de un gran promedio de Potenciales Relacionados con Eventos mostrando las cuatro evaluaciones de uno de los grupos de pacientes y Cartografía cerebral de un gran promedio

3.3.5. Caracterización electrofisiológica mediante potenciales evocados

Se realizó una única evaluación en el grupo control y 5 evaluaciones en el grupo de pacientes.

A partir de los grandes promedios de los ERPs se definieron las ventanas temporales más relevantes, las cuales fueron:

- 110-180 ms
- 200-300 ms
- 350-550 ms

Tras esto, de todos los electrodos de registro se seleccionaron los que presentaban una mayor amplitud en las latencias estudiadas. Estos electrodos fueron:

- Vértex: CZ
- Temporal posterior izquierdo: T5
- Occipital izquierdo: O1
- Parietal derecho: C4

Las ondas registradas en estos electrodos fueron: (Figura 8)

-P1N1: onda positiva o negativa de mayor amplitud. Situada en la primera ventana temporal.

-P2: onda positiva de mayor amplitud en la segunda ventana temporal.

-N2: onda negativa de mayor amplitud en la tercera ventana temporal.

Una vez definidos los electrodos y las ventanas temporales adecuadas, se procedió a recoger en cada una de dichas ventanas una serie de parámetros, los cuales fueron:

-Amplitud máxima (AX): consistente en el mayor valor de amplitud encontrado en cada una de las latencias de cada uno de los electrodos a estudio.

-Amplitud media (AM): es un valor proporcionado por el programa SCAN consistente en la media de todas las amplitudes en cada una de las ventanas temporales estudiadas en todos los electrodos.

-Latencia máxima (LX): consistente en el valor de latencia temporal en el que se producía la amplitud máxima de cada una de los electrodos estudiados.

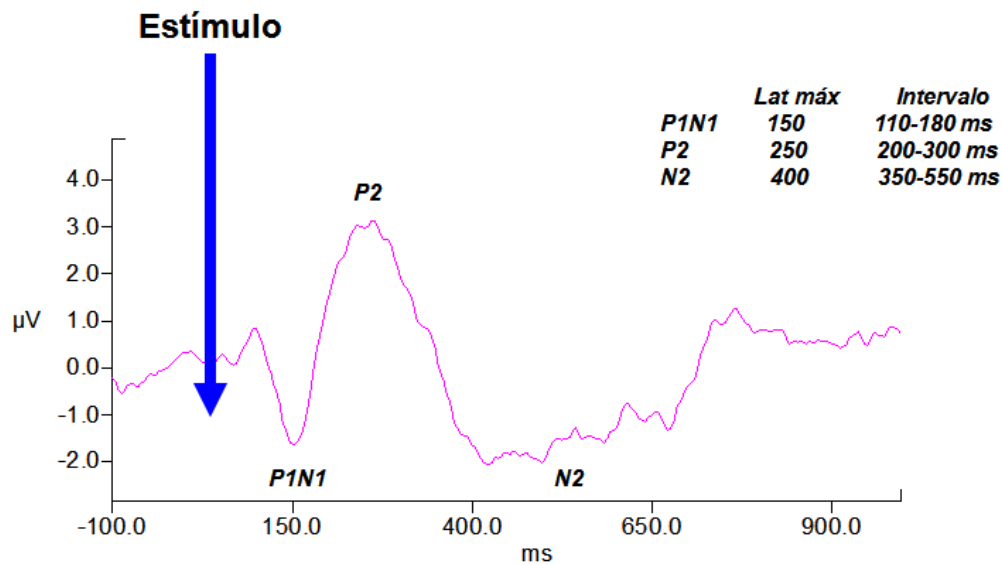


Figura 8. Representación esquemática de un Potencial Relacionado con Eventos mostrando los intervalos analizados en nuestro trabajo de investigación.

3.3.2.2.-Cartografía cerebral: Se obtuvieron mapas de actividad cerebral que representaron los patrones de actividad cortical relacionada con los procesos estudiados, describiendo patrones de actividad cortical y la posible presencia de especialización hemisférica (Figura 7).

3.3.3.-*Filtraje de artefactos*

El software Scan, tiene una serie de herramientas que permite el filtrado de artefactos ya sean por movimientos oculares, musculares o de otro tipo.

En nuestro caso, realizamos una inspección visual de todas las épocas obtenidas y se rechazaron manualmente todas aquellas que presentaban un nivel de artefacto elevado.

Igualmente, se ajustó la línea de base de todos los archivos usando la opción “baseline correction” del software para poder comparar correctamente unas épocas con otras.

3.4. Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico, hemos usado el programa informático SPSS en su versión 15. El valor de significación utilizado ha sido siempre $p < 0,05$.

3.4.1. Variables estudiadas

Las variables que se han usado en este estudio han sido las siguientes:

- Edad
- Sexo
- Años de escolaridad
- Lengua materna
- Dominancia manual
- Duración de la afasia
- Tipo de afasia
- Severidad de la afasia
- Etiología de la afasia
- Localización de la lesión
- Electrodos: CZ P1N1 AM; CZ P1N1 AX; CZ P1N1 LX; T5 P1N1 AM; T5 P1N1 AX; T5 P1N1 LX; O1 P1N1 AM; O1 P1N1 AX; O1 P1N1 LX; C4 P1N1 AM; C4 P1N1 AX; C4 P1N1 LX; CZ P2 AM; CZ P2 AX; CZ P2 LX; T5 P2 AM; T5 P2 AX; T5 P2 LX; O1 P2 AM; O1 P2 AX; O1 P2 LX; C4 P2 AM; C4 P2 AX; C4 P2 LX; CZ N2 AM; CZ N2 AX; CZ N2 LX; T5 N2 AM; T5 N2 AX; T5 N2 LX; O1 N2 AM; O1 N2 AX; O1 N2 LX; C4 N2 AM; C4 N2 AX; C4 N2 LX
- Diferencia de medias

3.4.2. Estadística descriptiva: Caracterización neurofisiológica de los potenciales relacionados con eventos

Se realizó un estudio descriptivo de las amplitudes y latencias obtenidas en los promedios de los ERPs en el grupo de sujetos control, en el grupo de pacientes tratados con Memantina y en el grupo de pacientes tratados con Placebo.

Se determinó la presencia o no de distribución normal en las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

3.4.3. Estadística comparativa

a. Estudio comparativo de las variables sociodemográficas del grupo control de sujetos sanos y el grupo de pacientes afásicos crónicos

Se realizó un estudio comparativo de las variables sociodemográficas y clínicas entre el grupo control y los pacientes afásicos crónicos mediante una Chi cuadrado y una T de Student para muestras independientes.

b. Estudio comparativo de las variables sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes afásicos crónicos

Se realizó un estudio comparativo de las variables sociodemográficas y clínicas entre los pacientes afásicos crónicos que recibieron Memantina y los que recibieron Placebo mediante una Chi cuadrado y una T de Student para muestras independientes.

c. Estudio comparativo intra e intergrupos de la Western Aphasia Battery (WAB) en las cuatro evaluaciones

Se realizó un estudio comparativo intragrupos de los valores obtenidos en prueba de la WAB entre las cuatro evaluaciones de cada

grupo de pacientes mediante una T de Student para muestras independientes. Se realizó un estudio comparativo intergrupos con los valores obtenidos en cada una de las evaluaciones realizadas para la prueba de la WAB para buscar diferencias entre el grupo de pacientes al que se le administró memantina con terapia del lenguaje y el grupo que recibió placebo más terapia del lenguaje mediante un análisis de covarianza (ANCOVA).

d. Estudio comparativo intergrupos de los ERPS en la primera evaluación

Se realizó un estudio comparativo intergrupos de las características neurofisiológicas de los ERPs en la primera evaluación mediante una T de Student para muestras independientes.

e. Estudio comparativo intergrupos de los ERPs entre el grupo control y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos

Se realizó un estudio comparativo intergrupos de las características neurofisiológicas de los ERPs entre la evaluación del grupo control y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos mediante una T de Student para muestras independientes.

f. Estudio comparativo intragrupos de los ERPs en las cuatro evaluaciones

Se realizó un estudio comparativo intragrupos de las características neurofisiológicas de los ERPs entre las cuatro evaluaciones de cada grupo de pacientes mediante una T de Student para muestras relacionadas.

g. Estudio comparativo intergrupos de los ERPs en las cuatro evaluaciones

Se realizó un estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias de las características neurofisiológicas de los ERPs entre las cuatro evaluaciones mediante una T de Student para muestras independientes.

h. Estudio de correlaciones entre los ERPs y la WAB

Se realizó un estudio de correlaciones entre las características neurofisiológicas de los ERPs y los resultados obtenidos en la Western Aphasia Battery mediante una correlación de Pearson.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Estadística descriptiva

4.1.1. Estadística descriptiva del grupo control de sujetos sanos

a. Variables sociodemográficas:

La muestra estaba compuesta por 15 personas, 6 mujeres (40%) y 9 hombres (60%). La edad media de la serie fue $53,8 \pm 8,57$ años con un rango de 45 a 68 años. La variable edad siguió una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

Los años de escolarización de la muestra fueron $14,8 \pm 0,72$ con un rango de 12 a 18 años. La variable escolaridad siguió una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov). La lengua materna era el castellano.

La dominancia manual fue estudiada con el inventario de lateralidad manual de Edimburgo (Oldfield, 1971) mostrando todos los sujetos dominancia derecha muy preferente.

b. Función cognitiva

En el resultado del test del MMSE, todos los sujetos del grupo control obtuvieron la puntuación máxima de 30 puntos.

c. Valoración funcional:

Para estudiar la valoración funcional del grupo control, usamos la escala de Bayer de las actividades de la vida diaria (Bayer Activities of Daily Living Scale; Bayer-ADL) (Hindmarch et al, 1998). Todos los sujetos del grupo obtuvieron la mínima puntuación (25 puntos) que indica la presencia de autonomía funcional máxima.

d. Caracterización neurofisiológica de los Potenciales Relacionados con Eventos (ERP) (Tabla 3)

Se realizó una única evaluación neurofisiológica (E1) en el grupo control de sujetos sanos. A partir de los grandes promedios de los potenciales evocados se definieron las ventanas temporales más relevantes: 110-180 ms, 200-300 ms y 350-550 ms. Los electrodos seleccionados por su mayor amplitud y por representar distintas áreas corticales fueron: CZ (vértex), T5 (temporal posterior izquierdo), O1 (occipital izquierdo) y C4 (parietal derecho)

Las ondas registradas fueron: P1N1 (onda positiva o negativa de mayor amplitud en la primera ventana temporal); P2 (onda positiva de mayor amplitud en la segunda ventana temporal) y N2 (onda negativa de mayor amplitud en la tercera ventana temporal). En cada una de esas ondas, se obtuvieron y analizaron 3 parámetros: amplitud media (AM); amplitud máxima (AX) y latencia máxima (LX). Esta denominación de las variables ha sido la que se ha usado en todas las tablas y figuras que se muestran a continuación. Para facilitar su visualización, se han presentado en formato abreviado de acuerdo con los criterios que se reflejan en el siguiente ejemplo, que no se recogen en cada una de las tareas: *E1 CZ P1N1 AM*:

-Número de evaluación: E1: indica la evaluación, siendo una evaluación única en el grupo de control (en los grupos de pacientes se realizó E2, E3 y E4)

-Electrodo registrado: CZ, T5, O1 o C4

-Onda estudiada: P1N1, P2 o N2

-Parámetro de la onda: ya sea amplitud media (AM), amplitud máxima (AX) o latencia máxima (LX)

A continuación mostramos una tabla resumen de los resultados estadísticos descriptivos obtenidos en la evaluación del grupo control.

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E1CZ P1N1 AM	1,8567	,33115	,54	3,16
E1CZ P1N1 AX	2,3973	,32330	1,06	5,02
E1CZ P1N1 LX	166,0000	5,54462	130,00	184,00
E1T5 P1N1 AM	-2,5333	,26195	-4,31	-1,36
E1T5 P1N1 AX	-4,1033	,51918	-7,95	-2,82
E1T5 P1N1 LX	148,9333	4,85328	132,00	175,00
E1O1 P1N1 AM	-3,5260	,00321	-5,73	-1,84
E1O1 P1N1 AX	-6,8433	,31668	-11,30	-3,16
E1O1 P1N1 LX	138,1333	6,45335	124,00	170,00
E1C4 P1N1 AM	1,0767	,25194	,00	1,89
E1C4 P1N1 AX	1,4220	,16574	,00	2,64
E1C4 P1N1 LX	166,1333	4,56571	124,00	188,00
E1CZ P2 AM	1,0940	,10978	,00	1,93
E1CZ P2 AX	2,6860	,18766	1,70	3,34
E1CZ P2 LX	256,2667	11,50205	228,00	290,00
E1T5 P2 AM	1,2293	,07098	,00	2,42
E1T5 P2 AX	2,1453	,08713	1,10	2,74
E1T5 P2 LX	268,0000	10,31171	252,00	300,00
E1O1 P2 AM	2,0547	,41109	,00	3,36
E1O1 P2 AX	3,2940	,70305	1,48	3,94
E1O1 P2 LX	255,2000	4,91761	236,00	280,00
E1C4 P2 AM	,6993	,18289	,00	1,57
E1C4 P2 AX	1,2313	,42721	-3,07	2,87
E1C4 P2 LX	256,6667	6,48515	216,00	295,00
E1CZ N2 AM	-,6093	,29077	-1,10	,00
E1CZ N2 AX	-1,6953	,22993	-2,44	-,91
E1CZ N2 LX	463,4667	4,25475	400,00	528,00
E1T5 N2 AM	-,2993	,17800	-,62	,00
E1T5 N2 AX	-,9060	,27691	-1,24	-,47
E1T5 N2 LX	499,7333	7,73305	432,00	544,00
E1O1N2 AM	-,5153	,08603	-,93	-,07
E1O1N2 AX	-1,1153	,09808	-1,57	-,54
E1O1N2 LX	459,2000	7,60150	440,00	500,00
E1C4N2 AM	-,5407	,10651	-1,12	-,04
E1C4N2 AX	-1,6340	,18481	-2,57	-,82
E1C4N2 LX	445,5333	14,24179	395,00	530,00

Tabla 3. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 1 del grupo de controles sanos (n=15)

4.1.2. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina o placebo:

Se muestra a continuación el diagrama de flujo donde se muestra la selección de pacientes y la randomización de los grupos de pacientes incluidos en el estudio junto con el abandono ocurrido en el grupo de placebo.

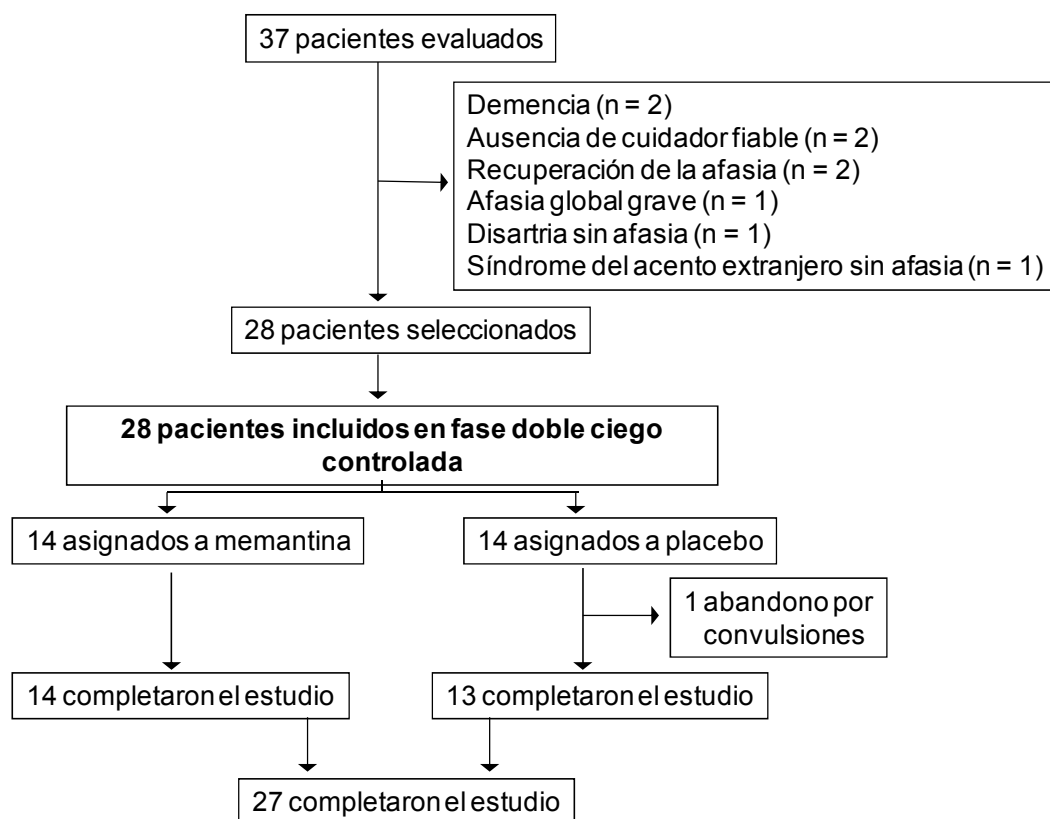


Figura 9. Diagrama de flujo representativo de los pacientes reclutados del estudio y los que completaron todas las fases

4.1.2.1. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina

a. Variables sociodemográficas

La muestra estaba compuesta por 14 pacientes, 7 mujeres (50%) y 7 hombres (50%). La edad media de la serie fue de $53,7 \pm 2,1$ años con

un rango de 36-67 años. La variable edad siguió una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

Los años de escolarización de la muestra fueron $10.0 \pm 3,24$ años con un rango entre los 5 y los 17 años. La variable escolaridad siguió una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

La lengua materna de todos los integrantes del grupo fue el castellano.

La dominancia manual fue estudiada con el inventario de lateralidad manual de Edimburgo (Oldfield, 1971) mostrando todos los sujetos dominancia derecha muy preferente.

b. Variables clínicas

Las variables clínicas que caracterizaban a los pacientes fueron el tiempo de evolución de la afasia, tipo de afasia, grado de severidad, tipo de accidente cerebrovascular y la localización cerebral de las lesiones. (Tabla 4)

La media de la duración de la afasia de la serie fue de $1,8 \pm 0,2$ años.

La distribución del tipo de afasia encontrada fue: Anómica (9) 64,3%, Broca (4) 28,6%, conducción (1) 7,1%.

El grado de severidad de la afasia fue leve (6) 42,85%, moderada (6) 42,85%, severa (2) 14,36%.

Las etiologías causantes de las afasias fueron: Infarto (13) 92,85%, hemorragia (1) 7,14%.

Las localizaciones de las lesiones encontradas fueron: Fronto-témporo-parietal-Ganglios Basales (7) 50%, Témporo-parietal (3) 21,6%, Fronto-témporo-parietal-Ínsula (1) 7,1%, Sustancia Blanca periventricular-Ganglios Basales (1) 7,1%, Ínsula-Ganglios Basales (1) 7,1%, Ganglios Basales-Capsula interna (1) 7,1%.

<i>Duración afasia (años)</i>	<i>Tipo</i>	<i>Severidad</i>	<i>Etiología</i>	<i>Localización</i>
4.1	Anómica	Leve	Infarto	TP (HI)
3.0	Conducción	Leve	Infarto	TP (HI)
1.4	Anómica	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
1.0	Broca	Severa	Infarto	FTP-BG (HI)
3.2	Anómica	Leve	Infarto	BG-PVWM (HI)
1.1	Anómica	Leve	Infarto	TP (HI)
1.5	Broca	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
2.5	Anómica	Leve	Infarto	INS-BG (HI)
1.6	Anómica	Moderada	Infarto	BG-IC (HI)
1.0	Anómica	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
1.1	Anómica	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
1.5	Broca	Severa	Infarto	FTP-BG (HI)
1.0	Broca	Moderada	Hemorragia	FTP-BG (HI)
1.7	Anómica	Leve	Infarto	FTP-I (HI)

TP: Témporo Parietal, FTP: Fronto-Témporo-Parietal; BG: Ganglios Basales; PVWM: Sustancia blanca Periventricular; INS: Ínsula; IC: Cápsula interna. HI: Hemisferio izquierdo; HD: Hemisferio derecho

Tabla 4. Características de la afasia que presentaba el grupo de pacientes que recibieron Memantina

c. Función cognitiva y conductual:

Para el estudio de la función cognitiva del grupo de pacientes que recibieron Memantina se usó la Western Aphasia Battery.

En la Western Aphasia Battery se obtuvieron los siguientes resultados durante el estudio:

	Mínimo	Máximo	Media	EEM
WAB evaluación basal	23,20	91,00	67,1857	5,54701
WAB segunda visita	28,60	94,30	71,2543	5,26527
WAB tercera visita	34,20	96,70	75,7071	5,31102
WAB cuarta visita	29,18	97,50	76,1343	5,67229

Tabla 5. Resultados obtenidos en el WABCA por el grupo de pacientes que recibieron Memantina (n=14)

d. Caracterización neurofisiológica

En el grupo de pacientes que recibieron memantina se realizaron 4 evaluaciones neurofisiológicas, las cuales se denominaron E1 (basal), E2 (semana 16, memantina), E3 (semana 18, memantina + REGIA), y E4 (semana 20, memantina).

El protocolo de caracterización neurofisiológica fue el mismo que el descrito anteriormente en el grupo de sujetos control.

A continuación se muestran unas tablas resumen de los resultados estadísticos descriptivos obtenidos en la evaluación del grupo de pacientes que recibieron memantina.

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E1CZ P1N1 AM	3,1443	,43896	,09	6,85
E1CZ P1N1 AX	4,7814	,66061	2,16	11,17
E1CZ P1N1 LX	154,9286	2,15973	144,00	172,00
E1T5 P1N1 AM	-1,4564	,43131	-4,72	,00
E1T5 P1N1 AX	-2,4164	,65585	-7,17	,00
E1T5 P1N1 LX	155,5714	3,48421	136,00	184,00
E1O1P1N1AM	-1,2557	,36804	-3,76	,00
E1O1P1N1AX	-2,3891	,67536	-7,99	,00
E1O1P1N1LX	149,8571	3,91371	128,00	180,00
E1C4P1N1AM	2,7443	,47701	,19	6,85
E1C4P1N1AX	3,7150	,47346	1,30	8,12
E1C4P1N1LX	150,1429	1,92684	136,00	164,00
E1CZ P2 AM	1,3436	,35534	,00	3,97
E1CZ P2 AX	2,8832	,57814	,00	7,01
E1CZ P2 LX	259,2143	6,95051	204,00	308,00
E1T5 P2 AM	2,748	,74715	,00	8,86
E1T5 P2 AX	4,6271	,95191	1,52	13,94
E1T5 P2 LX	243,0769	9,19480	188,00	296,00
E1O1P2AM	2,7014	,75340	,00	9,25
E1O1P2AX	5,0536	,96055	1,21	12,65
E1O1P2LX	234,1429	8,76172	192,00	298,00
E1C4P2AM	1,3007	,34382	,00	4,21
E1C4P2AX	2,9824	,44688	,20	7,00
E1C4P2LX	271,8571	3,15507	248,00	296,00
E1CZ N2AM	-1,8421	,24878	-3,13	,00
E1CZ N2 AX	-3,1921	,41405	-4,87	,00
E1CZ N2 LX	462,7143	13,35172	388,00	552,00
E1T5 N2 AM	-1,4421	,30724	-4,32	,00
E1T5 N2 AX	-2,9707	,44830	-8,28	-,88
E1T5 N2 LX	427,8571	13,27058	372,00	552,00
E1O1N2AM	-1,8662	,28580	-3,87	-,42
E1O1N2AX	-3,3971	,30268	-5,35	-1,56
E1O1N2LX	431,1429	12,18306	384,00	552,00
E1C4N2AM	-1,2971	,22764	-2,86	,00
E1C4N2AX	-2,6057	,31962	-4,52	-,32
E1C4N2LX	456,8571	11,04778	388,00	536,00

Tabla 6. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación basal del grupo que recibió memantina (n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E2CZP1N1AM	1,6543	,40935	,00	5,12
E2CZ P1N1 AX	2,1700	,50369	,00	6,28
E2CZ P1N1 LX	162,0714	2,05545	144,00	176,00
E2T5 P1N1 AM	-1,0000	,31140	-3,98	,00
E2T5 P1N1 AX	-1,4693	,48667	-6,71	,00
E2T5 P1N1 LX	146,8571	2,62460	120,00	160,00
E2O1P1N1AM	-1,0707	,30439	-3,31	,00
E2O1P1N1AX	-1,7693	,49975	-6,63	,00
E2O1P1N1LX	152,7143	2,71226	140,00	172,00
E2C4P1N1AM	1,4329	,29613	,20	4,11
E2C4P1N1AX	2,0064	,44617	,00	5,48
E2C4P1N1LX	147,4286	3,24920	120,00	168,00
E2CZ P2 AM	,9386	,19624	,00	2,35
E2CZ P2 AX	1,9071	,37784	,00	5,59
E2CZ P2 LX	254,8571	3,89259	224,00	276,00
E2T5 P2 AM	1,1582	,20924	,00	2,88
E2T5 P2 AX	2,3900	,38732	,50	5,49
E2T5 P2 LX	250,571	7,1819	204,0	296,0
E2O1P2AM	1,3721	,23331	,02	3,55
E2O1P2AX	2,9057	,39141	1,14	5,16
E2O1P2LX	250,4286	9,00593	196,00	300,00
E2C4P2AM	,9593	,20414	,00	2,49
E2C4P2AX	2,0157	,28623	,46	4,58
E2C4P2LX	263,9286	4,84651	228,00	300,00
E2CZ N2AM	-,8736	,19910	-2,14	,00
E2CZ N2 AX	-1,9821	,36224	-4,02	,00
E2CZ N2 LX	475,5714	13,49021	400,00	552,00
E2T5 N2 AM	-,5136	,14080	-1,87	,00
E2T5 N2 AX	-1,7650	,38530	-5,37	-,07
E2T5 N2 LX	452,3571	17,57171	356,00	548,00
E2O1N2AM	-,8143	,18361	-2,58	,00
E2O1N2AX	-1,9129	,30421	-4,15	-,06
E2O1N2LX	458,0000	14,16853	368,00	544,00
E2C4N2AM	-,6700	,15562	-1,76	,00
E2C4N2AX	-1,3679	,22412	-2,62	-,20
E2C4N2LX	478,8571	10,77587	412,00	548,00

Tabla 7. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 2 (semana 16) del grupo que recibió memantina(n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E3CZ P1N1 AM	3,3450	,44608	1,04	7,21
E3CZ P1N1 AX	4,9979	,45792	2,16	8,16
E3CZ P1N1 LX	156,0714	2,60064	144,00	176,00
E3T5 P1N1 AM	-1,4586	,38392	-5,08	,00
E3T5 P1N1 AX	-2,6279	,69765	-8,70	,00
E3T5 P1N1 LX	156,8571	4,41259	128,00	189,00
E3O1P1N1AM	-1,3507	,25760	-2,85	,00
E3O1P1N1AX	-2,8864	,46408	-6,62	,30
E3O1P1N1LX	155,7857	3,92677	124,00	180,00
E3C4P1N1AM	2,3786	,30662	,00	4,00
E3C4P1N1AX	3,7686	,36688	,90	6,42
E3C4P1N1LX	151,1429	1,91253	136,00	164,00
E3CZ P2 AM	1,0707	,25697	,00	3,56
E3CZ P2 AX	2,2914	,28045	,00	3,76
E3CZ P2 LX	256,7143	4,75837	225,00	285,00
E3T5 P2 AM	1,5682	,57345	,00	7,70
E3T5 P2 AX	3,3350	,64179	,26	10,30
E3T5 P2 LX	262,0000	7,73248	208,00	305,00
E3O1P2AM	2,3193	,60034	,00	8,86
E3O1P2AX	3,9657	,62401	,90	10,50
E3O1P2LX	254,5000	7,61487	205,00	308,00
E3C4P2AM	1,1721	,26715	,00	3,29
E3C4P2AX	2,4479	,30018	,00	4,31
E3C4P2LX	261,7857	3,44530	225,00	281,00
E3CZ N2AM	-1,0821	,23915	-3,19	,00
E3CZ N2 AX	-3,1571	,38885	-5,40	,00
E3CZ N2 LX	456,8571	8,56126	400,00	518,00
E3T5 N2 AM	-,8993	,20398	-2,05	,00
E3T5 N2 AX	-2,7121	,48830	-6,18	,00
E3T5 N2 LX	469,7143	11,49268	389,00	536,00
E3O1N2AM	-1,2864	,21916	-2,56	,00
E3O1N2AX	-3,1514	,40747	-5,87	-,29
E3O1N2LX	453,9286	12,22431	390,00	532,00
E3C4N2AM	-,6314	,17253	-2,35	,00
E3C4N2AX	-2,3421	,27990	-4,16	-,26
E3C4N2LX	472,8571	10,44391	400,00	542,00

Tabla 8. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 3 (semana 18) del grupo que recibió memantina(n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E4CZ P1N1 AM	3,7036	,39470	1,23	6,65
E4CZ P1N1 AX	4,2607	,53838	1,48	8,90
E4CZ P1N1 LX	158,0000	2,66231	140,00	180,00
E4T5 P1N1 AM	-1,6314	,53671	-6,22	,00
E4T5 P1N1 AX	-2,2200	,55722	-7,02	,00
E4T5 P1N1 LX	151,5000	3,45576	124,00	168,00
E4O1P1N1AM	-1,4507	,34497	-4,29	,00
E4O1P1N1AX	-2,7050	,49357	-6,00	-,10
E4O1P1N1LX	142,8571	3,09352	128,00	160,00
E4C4P1N1AM	2,5071	,30304	,00	3,99
E4C4P1N1AX	3,2907	,29725	1,37	5,30
E4C4P1N1LX	155,1429	2,04041	140,00	172,00
E4CZ P2 AM	1,2857	,24316	,00	2,69
E4CZ P2 AX	2,5329	,39048	,00	6,25
E4CZ P2 LX	251,5714	5,21590	196,00	276,00
E4T5 P2 AM	1,6486	,49007	,00	7,27
E4T5 P2 AX	3,2821	,64734	,11	10,20
E4T5 P2 LX	257,1429	8,49231	188,00	296,00
E4O1P2AM	2,2264	,51680	,31	8,29
E4O1P2AX	4,2457	,61491	2,04	11,00
E4O1P2LX	246,0000	7,67757	200,00	292,00
E4C4P2AM	1,2650	,26446	,00	3,02
E4C4P2AX	2,5893	,36829	,61	5,82
E4C4P2LX	259,8571	4,72759	232,00	300,00
E4CZ N2AM	-1,6414	,26581	-3,09	,00
E4CZ N2 AX	-2,7564	,26095	-4,85	-1,14
E4CZ N2 LX	460,2143	8,50351	416,00	532,00
E4T5 N2 AM	-1,6571	,45187	-6,19	,00
E4T5 N2 AX	-2,0021	,21114	-3,58	-,85
E4T5 N2 LX	450,4286	7,86822	384,00	480,00
E4O1N2AM	-1,8464	,35657	-4,37	,00
E4O1N2AX	-2,4593	,20518	-3,58	-,90
E4O1N2LX	450,5714	8,34010	400,00	524,00
E4C4N2AM	-,9921	,20744	-2,61	,00
E4C4N2AX	-1,6414	,26021	-4,12	-,40
E4C4N2LX	460,2857	7,69860	404,00	516,00

Tabla 9. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 4 (semana 20) del grupo que recibió memantina(n=14)

4.1.2.2. Estadística descriptiva del grupo de pacientes afásicos que recibieron placebo

a. Variables sociodemográficas

La muestra estaba compuesta por 14 pacientes, 3 mujeres (21,4%) y 11 hombres (78,6%). La edad media de la serie fue de $48,5 \pm 2,1$ años y un rango de 40-66 años. La variable edad siguió una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnov).

Los años de escolarización de la muestra fueron $9,64 \pm 2,9$ años con un rango entre 6 y 17 años. La variable escolaridad siguió una distribución normal comprobada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

La lengua materna de todos los integrantes del grupo fue el castellano.

La dominancia manual fue estudiada con el inventario de lateralidad manual de Edimburgo (Oldfield, 1975) mostrando todos los sujetos dominancia derecha muy preferente.

b. Variables clínicas

Las variables clínicas estudiadas fueron el tiempo de evolución de la afasia, tipo de afasia, grado de severidad, tipo de accidente cerebrovascular, localización cerebral de las lesiones. (Tabla 10)

La media de la duración de la afasia de la serie fue de $6,4 \pm 2,1$ años.

La distribución del tipo de afasia encontrada fue: Broca (5) 35,7%; anómica (4) 28,6%; conducción (2) 14,36%; transcortical motora (2) 14,36%; Wernicke (1) 7,14%

El grado de severidad de la afasia fue leve (3) 21,42%, moderada (10) 71,45%, severa (1) 7,14%

Las etiologías causantes de las afasias fueron: Infarto (10) 71,45%, hemorragia (4) 28,55%

Las localizaciones de las lesiones encontradas fueron: Fronto-témporo-parietal-Ganglios Basales (7) 50%, Fronto-temporal-Ganglios Basales (2) 14,2%; Témporo-parietal (2) 14,2%; Fronto-témporo-parietal (1) 7,1%; Fronto-témporo-parietal-Ínsula (1) 7,1%; Ganglios Basales-Ínsula-Témporo-parietal (1) 7,1%.

Duración afasia (años)	Tipo	Severidad	Etiología	Localización
1.2	Anómica	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
10.0	Anómica	Leve	Hemorragia	FTP-BG (HI)
10.2	Anómica	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
3.2	Wernicke	Moderada	Hemorragia	FTP-I (HI)
4.0	Anómica	Leve	Infarto	FTP-BG (HI)
5.0	Conducción	Moderada	Hemorragia	FTP-BG (HI)
2.4	Broca	Moderada	Infarto	FT-BG (HI)
1.9	Broca	Moderada	Infarto	FTP (HI)
11.1	Broca	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)
2.11	Transcortical motora	Moderada	Infarto	BG-INS-TP (HI)
2.1	Conducción	Leve	Infarto	TP (HI)
32.0	Broca	Severa	Hemorragia	FT-BG (HI)
4.4	Broca	Moderada	Infarto	TP (HI)
1.0	Transcortical motora	Moderada	Infarto	FTP-BG (HI)

TP: Témporo Parietal, FTP: Fronto-Témporo-Parietal; BG: Ganglios Basales; PVWM: Sustancia blanca Periventricular; INS: Ínsula; IC: Cápsula interna. HI: Hemisferio izquierdo; HD: Hemisferio derecho

Tabla 10. Características de la afasia que presentaba el grupo de pacientes que recibieron Placebo

c. Función cognitiva y conductual:

Para el estudio de la función cognitiva del grupo de pacientes que recibieron Placebo se usó la Western Aphasia Battery y el inventario de lateralidad manual de Edimburgo.

En la Western Aphasia Battery se obtuvieron los siguientes resultados durante las semanas de estudio:

	Mínimo	Máximo	Media	EEM
WAB evaluación basal	41,80	84,60	65,8786	3,04999
WAB segunda visita	45,80	82,40	66,7500	2,57455
WAB tercera visita	51,20	84,60	69,4500	2,33835
WAB cuarta visita	49,60	84,60	70,1786	2,59941

Tabla 11. Resultados obtenidos en WABCA por el grupo de pacientes que recibieron Placebo (n=14)

d. Caracterización neurofisiológica

En el grupo de pacientes que recibieron memantina se realizaron 4 evaluaciones neurofisiológicas, las cuales se denominaron E1 (basal), E2 (semana 16, memantina), E3 (semana 18, memantina + REGIA), y E4 (semana 20, memantina).

El protocolo de caracterización neurofisiológica fue el mismo que el descrito anteriormente en el grupo de sujetos control.

A continuación se muestran unas tablas resumen de los resultados estadísticos descriptivos obtenidos en la evaluación del grupo de pacientes que recibieron placebo.

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E1CZ P1N1 AM	3,0043	,65557	,57	10,47
E1CZ P1N1 AX	4,3814	,83674	1,51	13,48
E1CZ P1N1 LX	160,1429	3,91792	132,00	188,00
E1T5 P1N1 AM	-1,1014	,28552	-3,01	,00
E1T5 P1N1 AX	-2,2243	,51205	-5,10	,00
E1T5 P1N1 LX	162,2857	4,37202	132,00	188,00
E1O1P1N1AM	-1,1364	,28869	-3,17	,00
E1O1P1N1AX	-2,6007	,54384	-8,00	,00
E1O1P1N1LX	159,0714	3,84088	135,00	180,00
E1C4P1N1AM	2,4214	,63811	,22	9,70
E1C4P1N1AX	3,5736	,76388	,81	12,20
E1C4P1N1LX	158,8571	3,77944	132,00	184,00
E1CZ P2 AM	,6857	,23361	,00	3,01
E1CZ P2 AX	3,1379	,67329	,00	8,47
E1CZ P2 LX	270,9286	8,52434	224,00	340,00
E1T5 P2 AM	2,4907	,51207	,02	5,51
E1T5 P2 AX	4,4035	,63967	2,01	9,50
E1T5 P2 LX	249,2143	7,30962	204,00	292,00
E1O1P2AM	2,7136	,43751	,00	5,24
E1O1P2AX	4,6971	,47551	2,00	8,62
E1O1P2LX	247,0714	6,63363	208,00	292,00
E1C4P2AM	,8864	,28639	,00	3,57
E1C4P2AX	2,5700	,47120	,00	6,20
E1C4P2LX	264,5000	6,60066	216,00	296,00
E1CZ N2AM	-1,4736	,33308	-3,58	,00
E1CZ N2 AX	-2,9136	,44146	-5,06	,00
E1CZ N2 LX	469,2857	13,64158	400,00	576,00
E1T5 N2 AM	-1,4636	,22767	-3,00	,00
E1T5 N2 AX	-2,7329	,27061	-4,50	-,92
E1T5 N2 LX	480,3571	12,29652	400,00	556,00
E1O1N2AM	-1,5614	,27072	-3,20	,00
E1O1N2AX	-2,8164	,30737	-4,41	-,94
E1O1N2LX	474,0714	10,49252	401,00	532,00
E1C4N2AM	-1,1629	,26668	-2,85	,00
E1C4N2AX	-2,3343	,33666	-5,06	-,78
E1C4N2LX	471,2143	12,02752	401,00	576,00

Tabla 12. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación basal del grupo que recibió placebo(n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E2CZP1N1AM	2,0829	,73163	,24	11,09
E2CZ P1N1 AX	2,9800	,87198	,16	13,40
E2CZ P1N1 LX	156,6429	3,57280	136,00	188,00
E2T5 P1N1 AM	-,8893	,42175	-6,02	,00
E2T5 P1N1 AX	-1,4350	,63943	-9,30	,00
E2T5 P1N1 LX	152,7857	3,65877	132,00	180,00
E2O1P1N1AM	-,9143	,26943	-3,24	-,09
E2O1P1N1AX	-1,6021	,48683	-5,70	-,08
E2O1P1N1LX	157,8571	4,49769	132,00	180,00
E2C4P1N1AM	1,7693	,62476	,00	9,49
E2C4P1N1AX	2,5614	,71918	,00	11,00
E2C4P1N1LX	156,0000	3,23952	136,00	180,00
E2CZ P2 AM	,4507	,15508	,00	1,67
E2CZ P2 AX	1,3479	,29490	,00	3,10
E2CZ P2 LX	264,5000	6,45079	224,00	312,00
E2T5 P2 AM	1,7757	,61563	,00	9,09
E2T5 P2 AX	3,325	,73383	,07	11,80
E2T5 P2 LX	246,500	5,5695	216,0	284,0
E2O1P2AM	2,0007	,48637	,18	6,19
E2O1P2AX	3,1371	,62042	,40	8,40
E2O1P2LX	250,3571	4,72032	212,00	276,00
E2C4P2AM	,5257	,12728	,00	1,62
E2C4P2AX	1,3100	,28265	,00	3,60
E2C4P2LX	266,7143	4,95411	240,00	300,00
E2CZ N2AM	-,4657	,11133	-1,19	,00
E2CZ N2 AX	-1,4057	,25687	-2,70	,00
E2CZ N2 LX	468,0714	11,54659	400,00	560,00
E2T5 N2 AM	-,7207	,18528	-2,36	,00
E2T5 N2 AX	-1,6500	,35071	-4,93	,00
E2T5 N2 LX	481,0714	15,95545	356,00	556,00
E2O1N2AM	-,8671	,15607	-1,77	,00
E2O1N2AX	-1,8536	,20939	-3,53	-,80
E2O1N2LX	479,1429	13,33378	404,00	556,00
E2C4N2AM	-,3221	,05537	-,66	,00
E2C4N2AX	-1,4571	,19239	-3,27	-,50
E2C4N2LX	490,2857	11,64843	436,00	568,00

Tabla 13. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 2 (semana 16) del grupo que recibió placebo(n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E3CZ P1N1 AM	2,5721	,62415	,00	8,53
E3CZ P1N1 AX	3,9329	,89514	,00	11,05
E3CZ P1N1 LX	150,2143	4,86316	116,00	189,00
E3T5 P1N1 AM	-1,5300	,32798	-3,60	,00
E3T5 P1N1 AX	-2,8450	,54943	-6,22	,00
E3T5 P1N1 LX	161,9286	3,58180	136,00	180,00
E3O1P1N1AM	-1,9293	,45936	-5,98	-,03
E3O1P1N1AX	-3,3050	,50606	-7,40	-,10
E3O1P1N1LX	160,5000	4,13076	136,00	180,00
E3C4P1N1AM	2,3736	,46235	,90	6,43
E3C4P1N1AX	3,3993	,58856	,00	8,65
E3C4P1N1LX	155,9286	2,89270	136,00	180,00
E3CZ P2 AM	1,0343	,41785	,00	4,85
E3CZ P2 AX	1,9229	,41813	,00	4,33
E3CZ P2 LX	261,5000	5,33777	224,00	284,00
E3T5 P2 AM	2,7814	,57889	,10	8,39
E3T5 P2 AX	1,8285	,75388	,66	11,83
E3T5 P2 LX	252,0714	6,28662	209,00	301,00
E3O1P2AM	3,7214	,57674	1,00	8,80
E3O1P2AX	6,4021	,88682	,40	12,80
E3O1P2LX	242,3571	5,46176	213,00	293,00
E3C4P2AM	1,0771	,35242	,00	5,00
E3C4P2AX	2,4179	,58430	,00	8,20
E3C4P2LX	262,8571	8,04988	197,00	300,00
E3CZ N2AM	-1,7986	,64136	-8,17	,00
E3CZ N2 AX	-2,9879	,77788	-9,82	,00
E3CZ N2 LX	445,2857	9,38343	397,00	494,00
E3T5 N2 AM	-1,6414	,22601	-2,94	,00
E3T5 N2 AX	-2,9414	,30708	-5,47	-1,11
E3T5 N2 LX	474,2143	10,38976	401,00	564,00
E3O1N2AM	-2,1564	,42478	-6,14	-,20
E3O1N2AX	-3,3343	,51076	-7,61	-,02
E3O1N2LX	464,2857	9,75605	404,00	520,00
E3C4N2AM	-1,3229	,33154	-4,29	-,30
E3C4N2AX	-2,4413	,50096	-6,25	-,30
E3C4N2LX	467,8571	8,83354	401,00	530,00

Tabla 14. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 3 (semana 18) del grupo que recibió placebo(n=14)

	Media	EEM	Mínimo	Máximo
E4CZ P1N1 AM	2,2536	,17565	,60	3,05
E4CZ P1N1 AX	2,9086	,25284	1,01	4,63
E4CZ P1N1 LX	148,5000	3,45099	132,00	181,00
E4T5 P1N1 AM	-1,3186	,32284	-4,62	,00
E4T5 P1N1 AX	-2,4736	,46071	-6,32	,00
E4T5 P1N1 LX	152,5714	4,56421	128,00	177,00
E4O1P1N1AM	-1,3993	,31521	-4,16	-,14
E4O1P1N1AX	-3,1664	,43595	-7,38	-1,50
E4O1P1N1LX	158,1429	4,36502	128,00	180,00
E4C4P1N1AM	1,7143	,17049	,10	2,79
E4C4P1N1AX	2,5586	,27896	,00	3,86
E4CP41LX	153,4286	4,41863	130,00	180,00
E4CZ P2 AM	,6921	,19634	,00	2,38
E4CZ P2 AX	2,8964	,45510	,00	5,96
E4CZ P2 LX	254,9286	9,18519	192,00	313,00
E4T5 P2 AM	2,4743	,51799	,00	7,10
E4T5 P2 AX	4,1496	,72952	,00	9,84
E4T5 P2 LX	245,5000	5,58525	208,00	293,00
E4O1P2AM	2,9079	,52129	,44	6,92
E4O1P2AX	5,0793	,71650	1,60	10,89
E4O1P2LX	246,0714	4,93748	225,00	297,00
E4C4P2AM	,8036	,14676	,00	1,66
E4C4P2AX	2,2836	,27811	,25	4,00
E4C4P2LX	252,3571	7,29414	200,00	300,00
E4CZ N2AM	-1,1679	,20993	-3,00	,00
E4CZ N2 AX	-2,7629	,32704	-5,80	,00
E4CZ N2 LX	468,3571	8,09532	408,00	514,00
E4T5 N2 AM	-1,4186	,25056	-3,76	,00
E4T5 N2 AX	-2,6943	,42785	-6,30	-,56
E4T5 N2 LX	441,7857	10,93295	389,00	518,00
E4O1N2AM	-1,5236	,21940	-3,03	-,44
E4O1N2AX	-2,6014	,33162	-5,20	-,21
E4O1N2LX	461,4286	9,39939	401,00	516,00
E4C4N2AM	-,6921	,15207	-1,84	,00
E4C4N2AX	-1,7607	,18916	-3,66	-,47
E4C4N2LX	477,9286	7,33759	412,00	514,00

Tabla 15. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 4 (semana 20) del grupo que recibió placebo(n=13)

4.2. Estadística comparativa

4.2.1. Estadística comparativa de las variables sociodemográficas del grupo control de sujetos sanos con el grupo de pacientes afásicos

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en razón de la edad, sexo y dominancia manual. Se determinó sólo diferencia significativa en la variable escolaridad ($p=0.05$).

Variables sociodemográficas	Grupo control (n = 14)	Grupo Memantina (n=14)	Grupo Placebo (n=14)
Edad (años), rango	53.8 (8.5) (45-68)	53,7 (2.1) (36-67)	48,5 (2,1) (40-66)
Sexo masculino (%)	9 (60)	7 (50)	11(78.6%)
Escolaridad (años)	14,8 (0.72)*	10 (3.24)	9,64 (2.9)
Dominancia manual D	14 (100)	14 (100)	14 (100)

Tabla 16. Resumen de las características sociodemográficas del grupo de sujetos controles sanos y pacientes afásicos crónicos

4.2.2. Estadística comparativa de las variables sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes afásicos que recibieron memantina o placebo

De los 37 pacientes controlados, fueron incluidos un total de 28 pacientes, y sólo un paciente del grupo placebo no completó el estudio (última evaluación en la semana 18).

Los perfiles de afasia de los grupos eran similares y representativos de la muestra de pacientes con afasia crónica (Kertesz, 1997; Hillis, 2007; Basso, 2005; Robey, 1998). Los grupos de tratamiento fueron correctamente emparejados con respecto a la demografía basal y características clínicas, excepto para dos variables:

- edad en años de los pacientes incluidos en cada grupo, los pacientes que recibieron Memantina tienen una mayor edad ($p=0.097$)

-tiempo desde el infarto, el cual tendía a ser mayor en el grupo placebo ($p=0.053$)

Variables sociodemográficas/clínicas	Grupo Memantina (n = 14)	Grupo Placebo (n = 14 eval 1-3; n=13 eval 4)
Edad (años), rango	53.7 (2.1) (36 - 67)a	48.5 (2.1) (40-66)
Sexo masculino (%)	7 (50)	11 (77)
Escolaridad (años)	10 (3.24)	9,64 (2.9)
Dominancia manual D	14 (100)	14 (100)
Duración de la afasia en años	1.8 (0.2) b	6.4 (2.1)
WABCA	67.18 (5.5)	65.87 (3.0)

a: $p=0.097$; b: $p=0.0053$

Tabla 17. Resumen de las características sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes tratados con Memantina y Placebo

4.2.3. Estudio comparativo intra e intergrupos de la evolución de la afasia con la Western Aphasia Battery

4.2.3.1. Estudio comparativo intragrupos del valor del cociente de afasia en las cuatro evaluaciones entre los grupos de memantina o placebo (t de Student para muestras independientes)

a. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1, 2, 3 y 4 del grupo de pacientes que recibió memantina

Se encontraron diferencias significativas en el valor del WABCA entre las evaluaciones 1 y 2 ($p<0,001$); evaluación 1 y 3 ($p<0,001$); evaluación 1 y 4 ($p<0,001$); evaluación 2 y 3 ($p<0,001$) y evaluación 2 y 4 ($p<0,001$)

b. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1,2,3 y 4 del grupo de pacientes que recibió placebo (Tabla 18, Figura 10)

Se encontraron diferencias significativas en el valor del WABCA entre las evaluaciones 1 y 3 ($p<0,01$); evaluación 1 y 4 ($p<0,001$); evaluación 2 y 3 ($p<0,001$) y evaluación 2 y 4 ($p<0,001$)

		Media	EEM	p
Memantina	Evaluación 1	67,18	5,54	E 12 $p<0,001$
	Evaluación 2	71,25	5,26	E 23 $p<0,001$
	Evaluación 3	75,70	5,31	E 13 $p<0,001$
	Evaluación 4	76,13	5,67	E 14 $p<0,001$ E 24 $p<0,001$
Placebo	Evaluación 1	65,87	3,05	E 23 $p<0,001$
	Evaluación 2	66,75	2,57	E 13 $p<0,01$
	Evaluación 3	69,45	2,33	E 14 $p<0,001$
	Evaluación 4	70,17	2,60	E 24 $p<0,001$

Tabla 18. Estudio comparativo intragrupos del valor del WABCA en las cuatro evaluaciones del grupo de pacientes afásicos crónicos. Se muestra la media del valor del WABCA y las significaciones estadísticas en las

cuatro evaluaciones en el grupo de Pacientes que recibió Memantina o Placebo

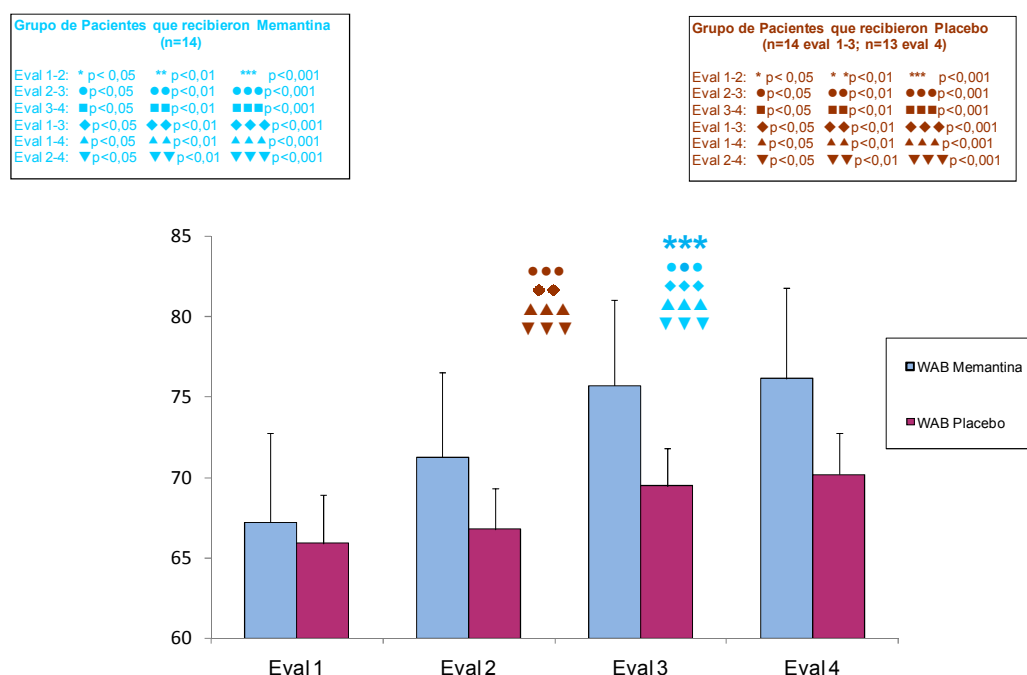


Figura 10. Estudio comparativo intragrupos del valor del WABCA en las cuatro evaluaciones del grupo de pacientes afásicos crónicos. Se muestra la media del valor del Coeficiente de Afasia y las significaciones estadísticas en las cuatro evaluaciones en el grupo de Pacientes que recibió Memantina o Placebo

4.2.3.2. Estudio comparativo intergrupos del valor del cociente de afasia en las cuatro evaluaciones entre los grupos de pacientes que recibieron memantina o placebo (Tabla 19, Figura 11, Tabla 20)

Se realizó un análisis de la covarianza (ANCOVA) sobre la diferencia de medias entre los grupos de Memantina y Placebo en la evaluaciones 2 (semana 16), 3 (semana 18) y 4 (semana 20). Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

		WABCA	EEM	p
Semana 16	Memantina	4	0,7	p<0,01
	Placebo	0,8	0,5	
Semana 18	Memantina & REGIA	8,5	0,9	p<0,001
	Placebo & REGIA	3,5	0,8	
Semana 20	Memantina	8,9	1,1	p<0,01
	Placebo	4,3	0,6	

Tabla 19. Estudio comparativo intergrupos del valor del WABCA entre los grupos de pacientes que recibieron Memantina o Placebo. Se muestra el valor del WABCA y las significaciones estadísticas en las semanas 16, 18 y 20 del estudio

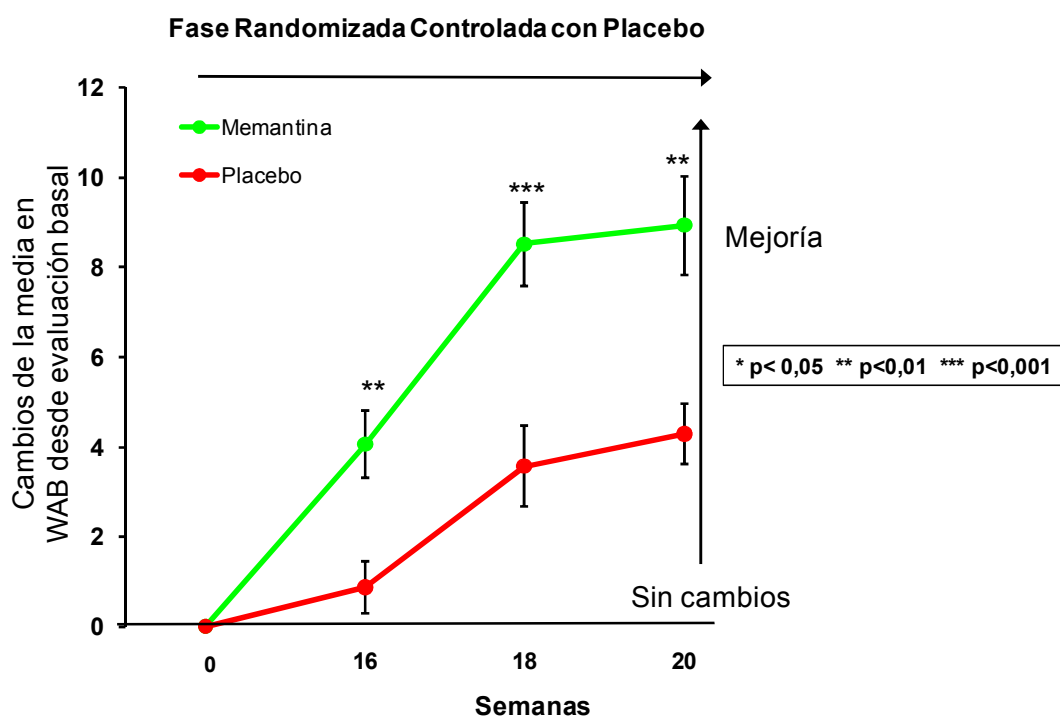


Figura 11. Estudio comparativo intergrupos del valor del WABCA entre los grupos de pacientes que recibieron Memantina o Placebo. Se muestra el valor del WABCA y las significaciones estadísticas en las semanas 16, 18 y 20 del estudio

Se definieron como respondedores en este estudio aquellos pacientes que mostraron al menos una mejoría de 5 puntos en el WABCA. Tras memantina (semana 16), 8 de los 14 pacientes fueron respondedores (frente a 3 de los 14 pacientes en el grupo placebo). Cuando la memantina se asoció a REGIA (semana 18), respondieron 14 pacientes del grupo de memantina, mientras que lo hicieron 7 en el grupo de placebo. En la semana 20 se mantuvieron como respondedores 12 de los 14 pacientes tratados con memantina y 8 de los tratados con placebo.

Semana	Memantina		Placebo	
	n	Respondedores (%)	n	Respondedores (%)
16	14	8(57)	14	3 (21)
18	14	14 (100)	14	7 (50)
20	14	12 (86)	13	8 (61)

Tabla 20. Sujetos respondedores según la evolución del WABCA. Se muestran el número de pacientes que mejoró más de 5 puntos en el WABCA con respecto a su propia puntuación anterior en las semanas 16, 18 y 20

4.2.4. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes y latencias de los ERPs en la evaluación basal (Figuras 12-15)

4.2.4.1. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes afásicos que recibieron tratamiento con memantina (t-Student para muestras independientes)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos T5 ($p<0,05$), O1 ($p<0,001$) y C4

($p < 0,01$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p < 0,01$), O1 ($p < 0,001$), C4 ($p < 0,001$) y CZ ($p < 0,01$) y latencia máxima en el electrodo C4 ($p < 0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en el electrodo T5 ($p < 0,05$) y latencia máxima en los electrodos T5 ($p < 0,05$) y O1 ($p < 0,05$).

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p < 0,001$), T5 ($p < 0,001$) y C4 ($p < 0,05$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p < 0,01$), T5 ($p < 0,001$) y C4 ($p < 0,05$) y latencia máxima en los electrodos T5 ($p < 0,001$) y O1 ($p < 0,05$)

4.2.4.2. Estudio comparativo de amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con placebo. (t-Student para muestras independientes)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos T5 ($p < 0,001$), O1 ($p < 0,001$), C4 ($p < 0,05$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p < 0,05$), O1 ($p < 0,001$), CZ ($p < 0,05$), C4 ($p < 0,05$) y latencia máxima en el electrodo O1 ($p < 0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo T5 ($p < 0,001$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p < 0,001$), O1 ($p < 0,01$) y la latencia máxima en el electrodo T5 ($p < 0,05$)

-Onda N2: se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p < 0,05$), T5 ($p < 0,001$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p < 0,05$), T5 ($p < 0,001$)

4.2.4.3. Estudio comparativo de amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con memantina y el grupo de pacientes afásicos que recibieron tratamiento con placebo (t-Student para muestras independientes)

-Onda N2: se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en los electrodos T5 ($p < 0,05$) y O1 ($p < 0,05$)

Figura 12. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) en la evaluación basal. Se muestra la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Control- Memantina: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001
Control- Placebo: ●p<0,05; ●●p<0,01; ●●●p<0,001
Memantina-Placebo: ■p<0,05; ■■p<0,01; ■■■p<0,001
Memantina (n=14) Placebo (n=14)

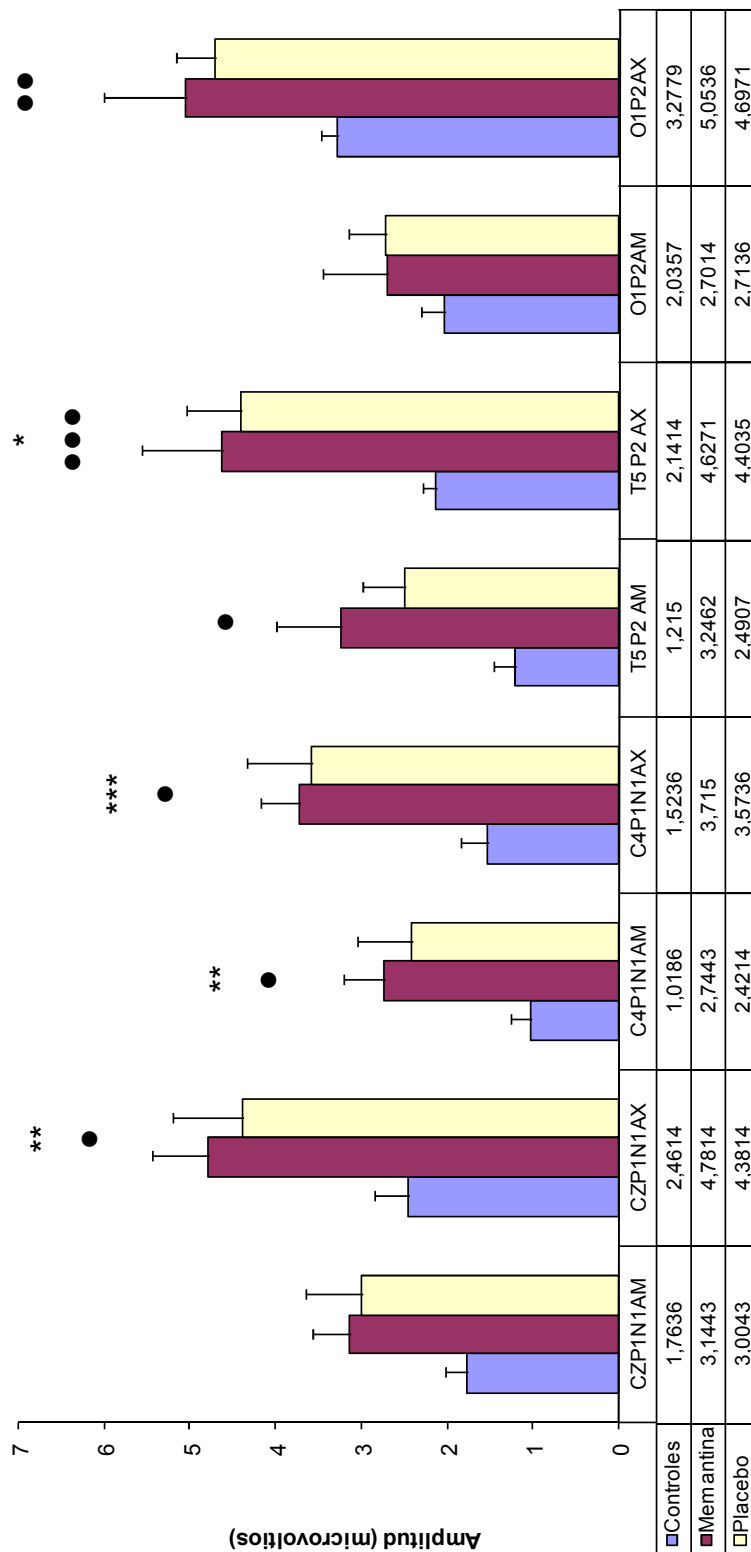


Figura 13. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) en la evaluación basal. Se muestra la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Control- Memantina: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001
Control- Placebo: ● p<0,05; ●● p<0,01; ●●● p<0,001
Memantina-Placebo: ■ p<0,05; ■■ p<0,01; ■■■ p<0,001
Memantina n=14 Placebo n=14

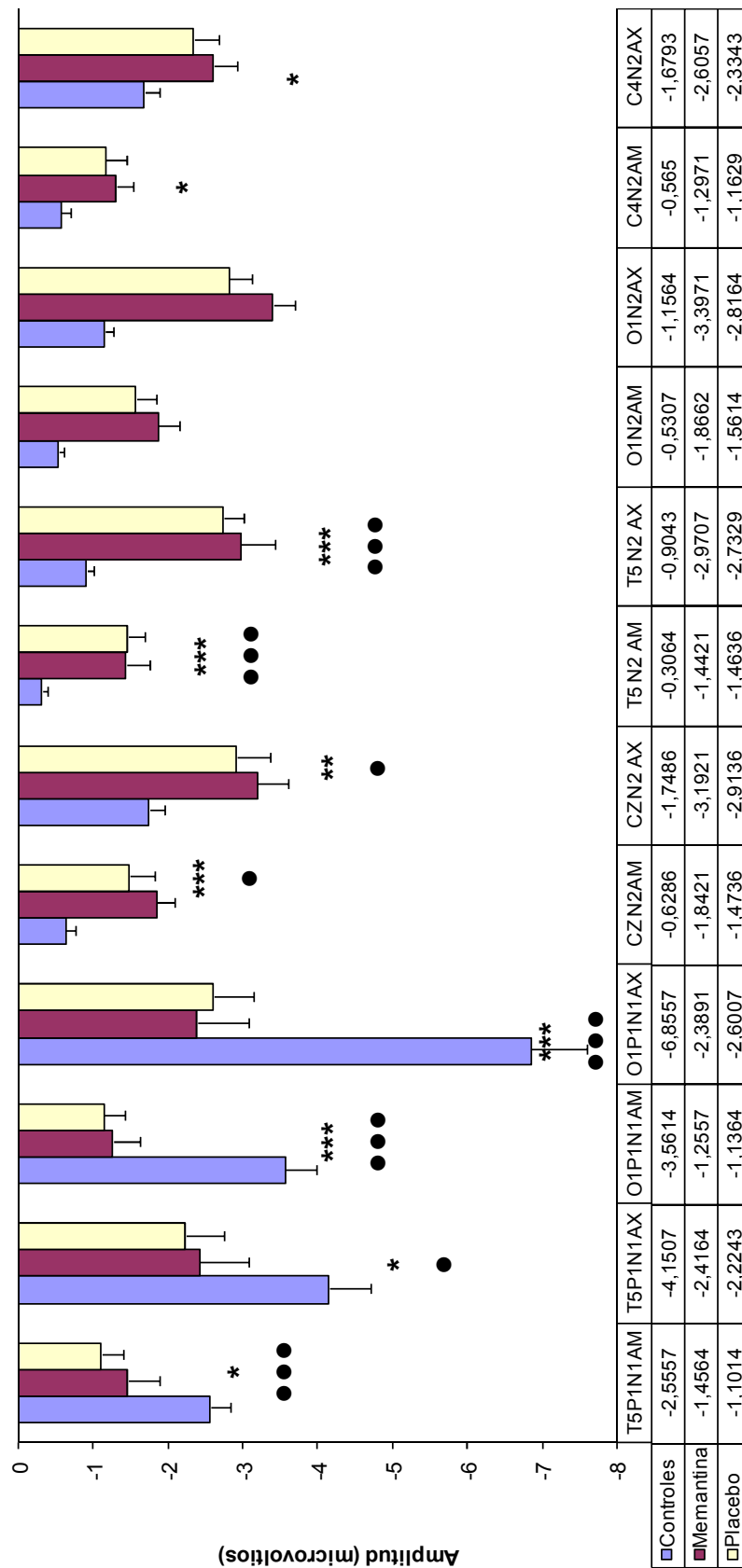
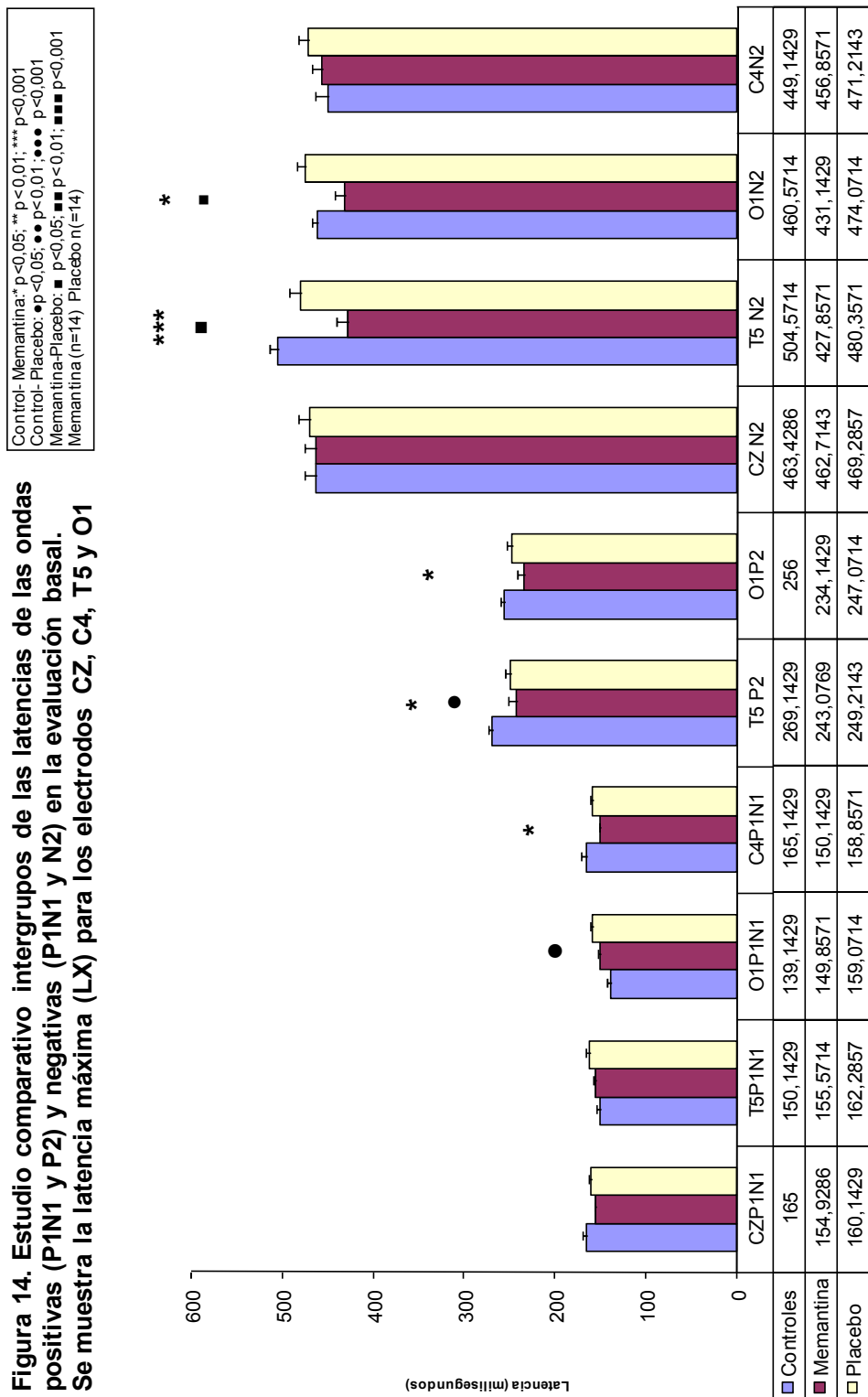


Figura 14. Estudio comparativo intergrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) en la evaluación basal. Se muestra la latencia máxima (LX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1



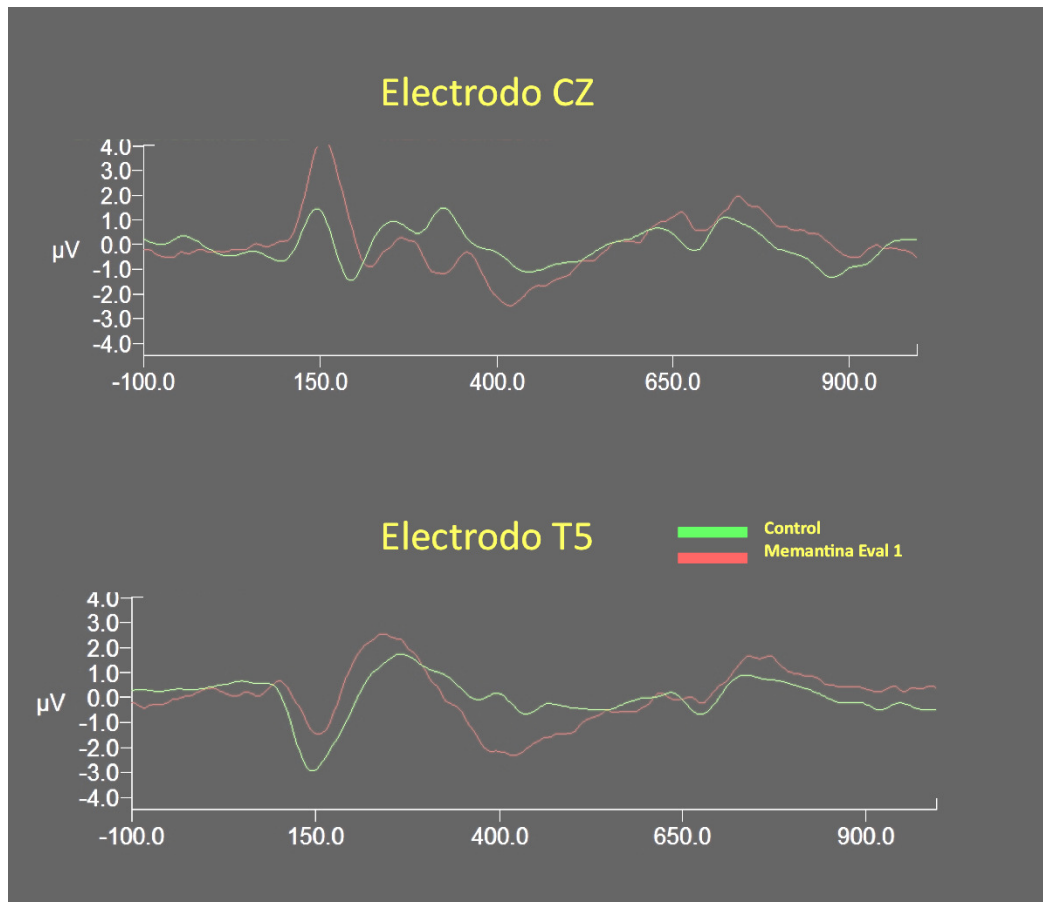


Figura 15. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y el grupo de Memantina (evaluación 1, basal) en los electrodos CZ y T5

4.2.5. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo control y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos (Figuras 16-21)

4.2.5.1. Estudio comparativo de las amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con memantina (t-Student para muestras independientes)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos T5($p<0,001$) y O1 ($p<0,001$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,001$) y O1 ($p<0,001$) y latencia máxima en los electrodos O1 ($p<0,05$) y C4 ($p<0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

-**Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$) y O1 ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

4.2.5.2. Estudio comparativo de amplitudes y latencias de los ERPs entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibieron tratamiento con placebo. (t-Student para muestras independientes)

-**Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos T5 ($p<0,01$), O1 ($p<0,001$) y amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,01$) y O1 ($p<0,001$)

-**Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

-**Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo T5 ($p<0,05$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$), y O1 ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo C4 ($p<0,05$)

Figura 16. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos. Se muestra la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Control- Memantina: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001
Control- Placebo: ●p<0,05; ●●p<0,01; ●●●p<0,001
Memantina (n=14) Placebo (n=14)

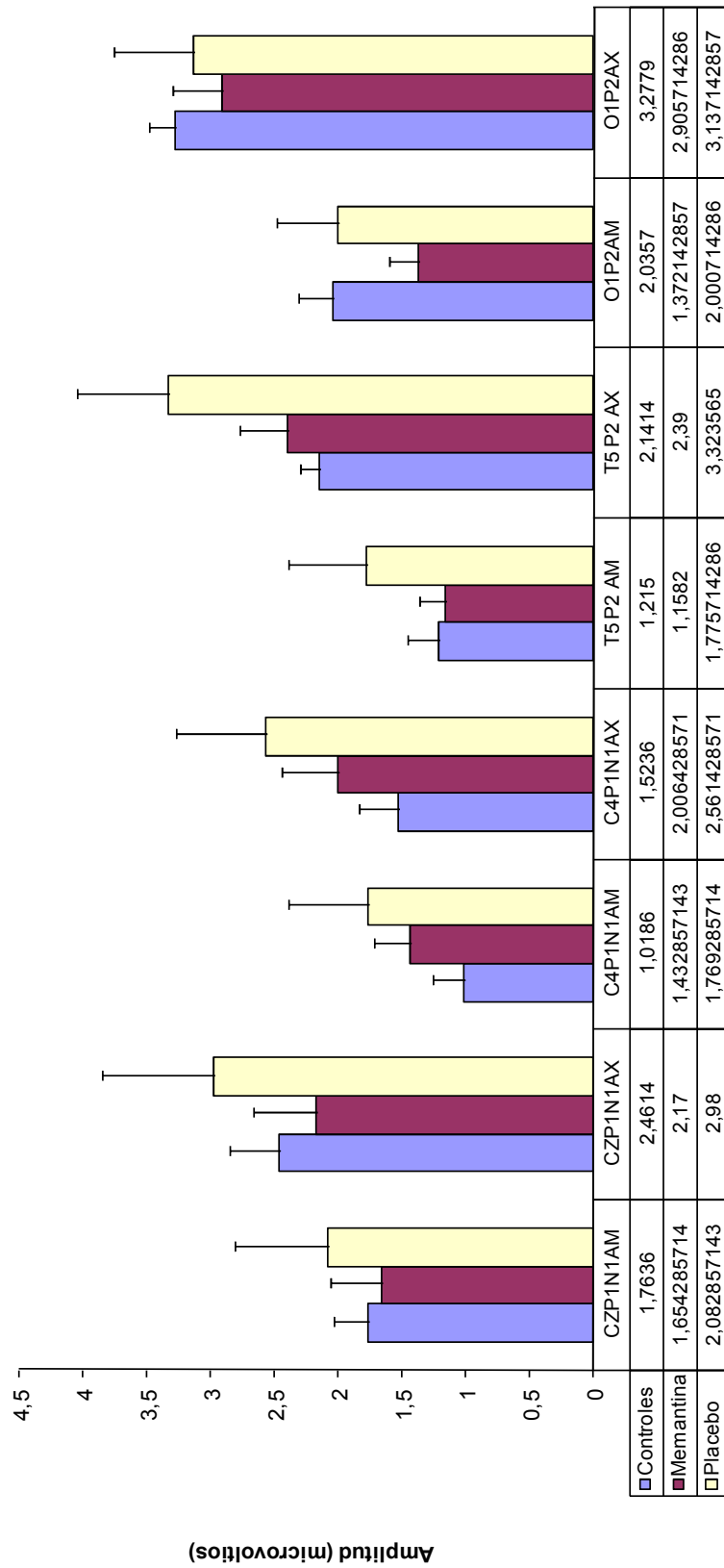


Figura 17. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos. Se muestra la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Control- Memantina: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001
Control- Placebo: ● p<0,05; ●● p<0,01; ●●● p<0,001
Memantina (n=14) Placebo (n=14)

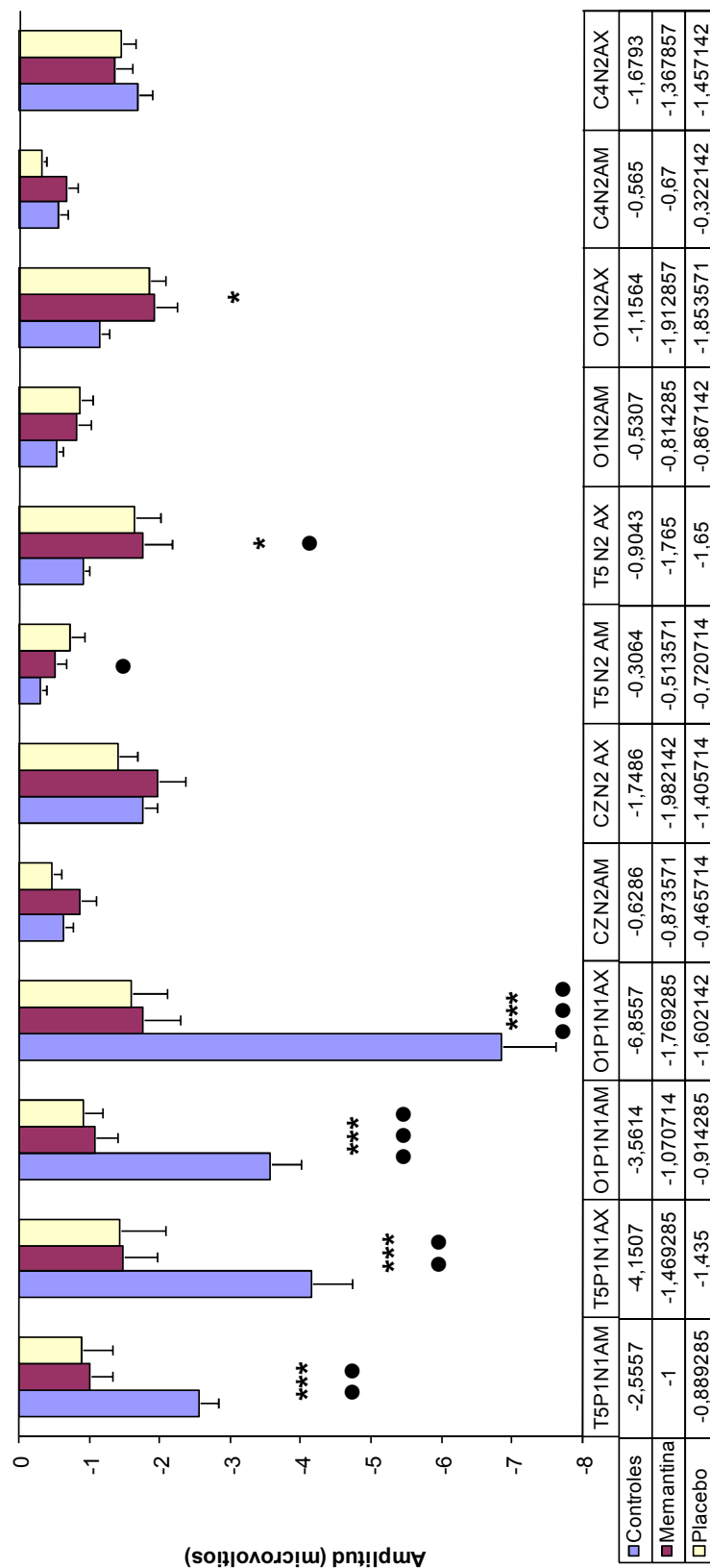
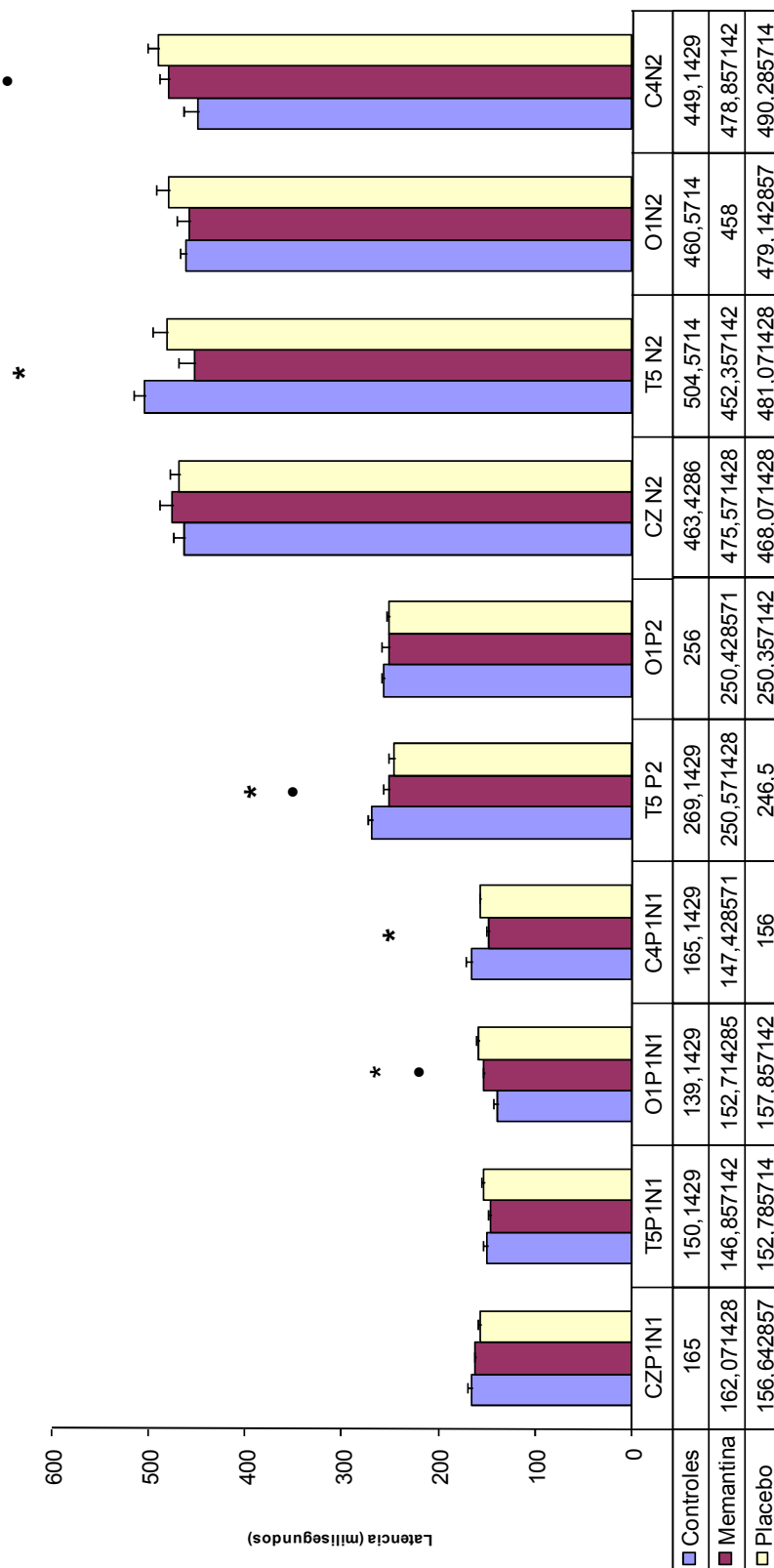


Figura 18. Estudio comparativo intergrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos. Se muestra la latencia máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Control- Memantina: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001
Control- Placebo: ● p<0,05; ●● p<0,01; ●●● p<0,001
Memantina (n=14) Placebo (n=14)



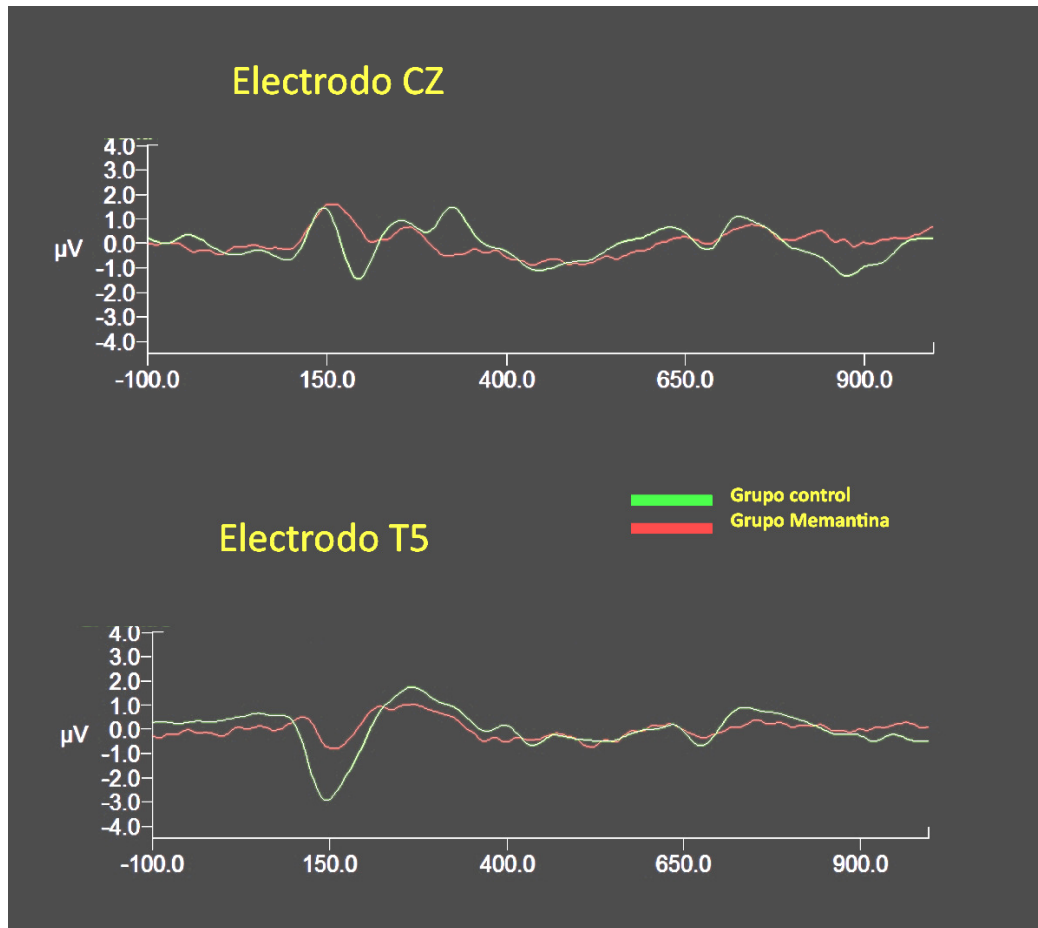


Figura 19. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5

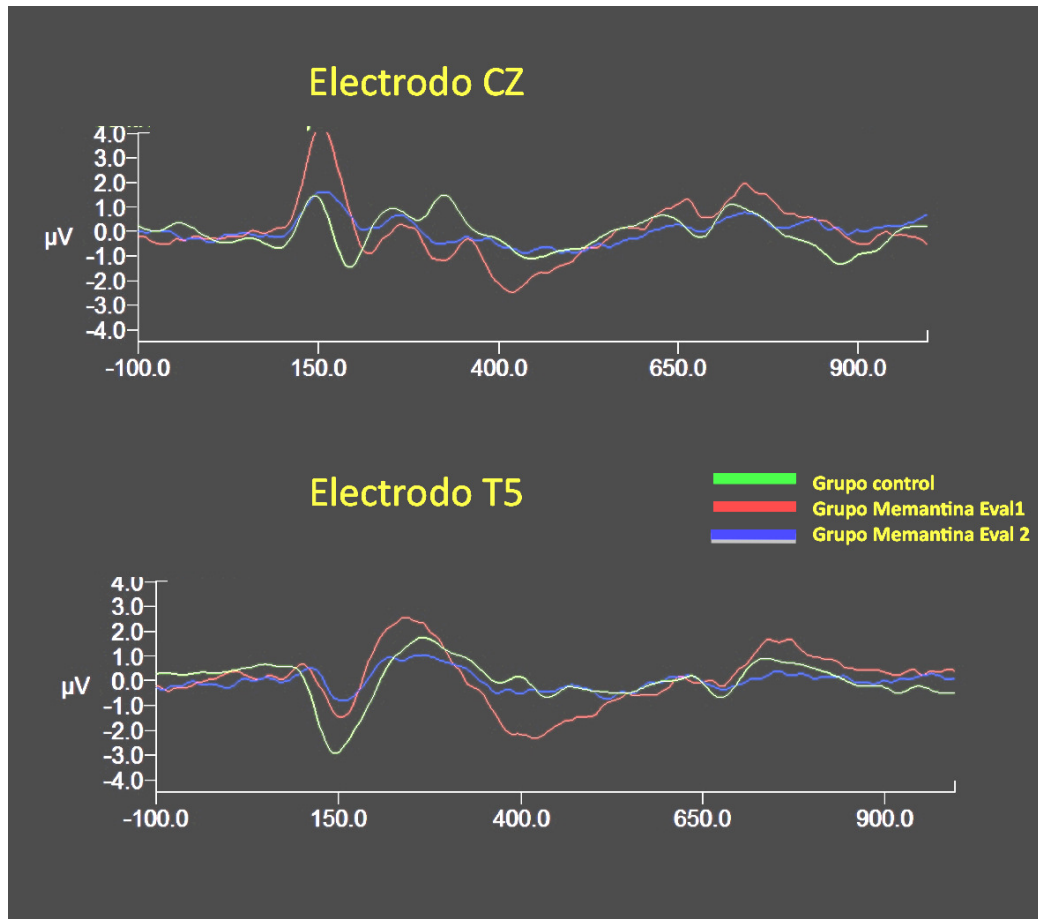


Figura 20. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5

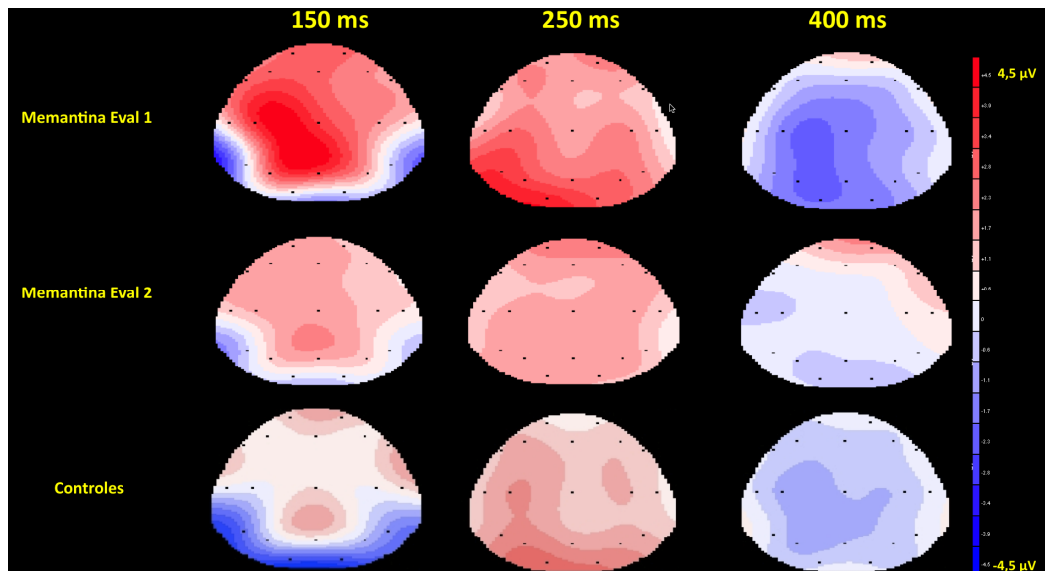


Figura 21. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16). Se muestran los patrones de activación cortical a los 150, 250 y 400 ms posteriores a la presentación del estímulo

4.2.6. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los ERPs en las cuatro evaluaciones en los grupos de memantina y placebo (Figuras 22-29)

4.2.6.1. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los ERPs en las cuatro evaluaciones en los pacientes que recibieron tratamiento con memantina.

a. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 2 (semana 16, memantina)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,05$) y C4 ($p<0,001$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y C4 ($p<0,05$) y latencia máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y T5 ($p<0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo T5 ($p<0,05$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$) y O1 ($p<0,05$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,01$); T5 ($p<0,05$); O1 ($p<0,05$) y C4 ($p<0,05$), amplitud máxima en los electrodos Cz ($p<0,05$); T5 ($p<0,01$); O1 ($p<0,001$) y C4 ($p<0,01$)

b. Estudio comparativo entre las evaluaciones 2 (semana 16, memantina) y 3 (semana 18, memantina y REGIA)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,05$) y C4 ($p<0,01$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,001$); C4 ($p<0,01$); T5 ($p<0,01$) y O1 ($p<0,01$) y latencia máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y T5 ($p<0,05$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,01$); T5 ($p<0,05$); O1 ($p<0,01$) y C4 ($p<0,001$)

c. Estudio comparativo entre las evaluaciones 3 (semana 18, memantina y REGIA) y 4 (semana 20, memantina)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en el electrodo CZ ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo O1 ($p<0,01$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo CZ ($p<0,05$), amplitud máxima en el electrodo O1 ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

d. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 3 (semana 18, memantina y REGIA)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$) y O1 ($p<0,01$)

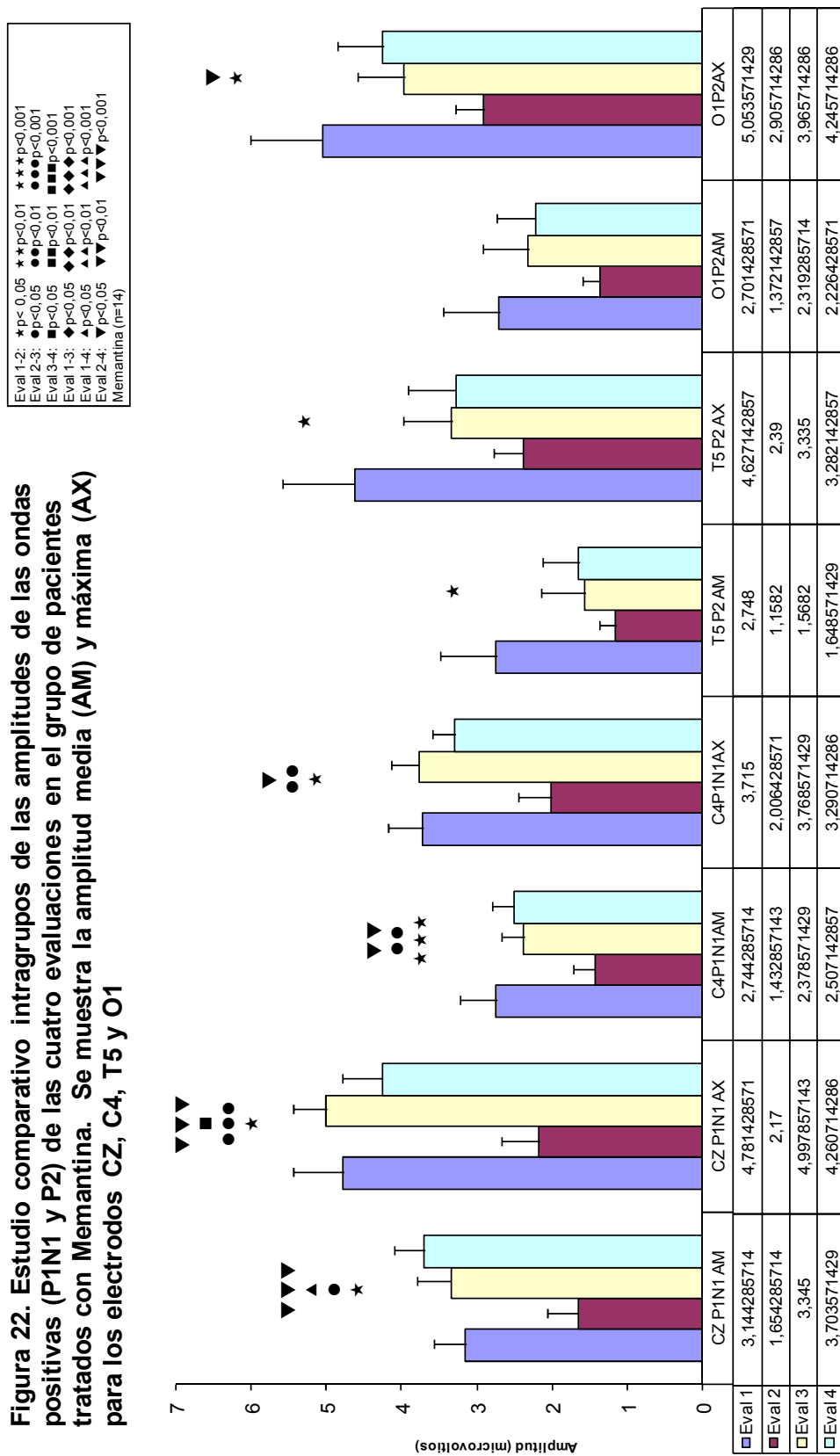
- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,01$); O1 ($p<0,05$) y C4 ($p<0,01$) y latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

e. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 4 (semana 20, memantina)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo CZ ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo C4 ($p<0,05$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$); O1 ($p<0,001$) y C4 ($p<0,01$)

Figura 22. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Memantina. Se muestra la amplitud media (AM) y máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1



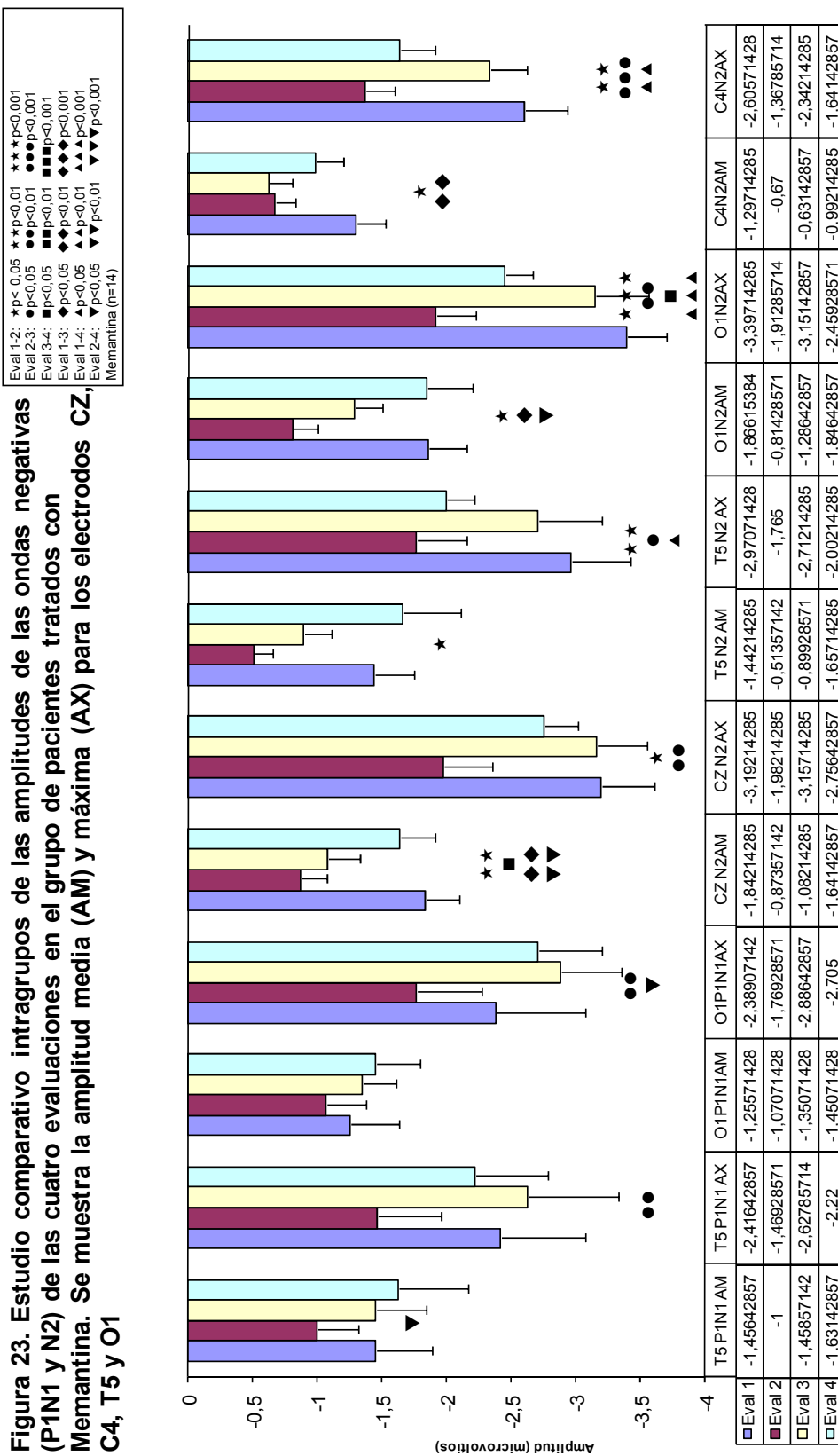
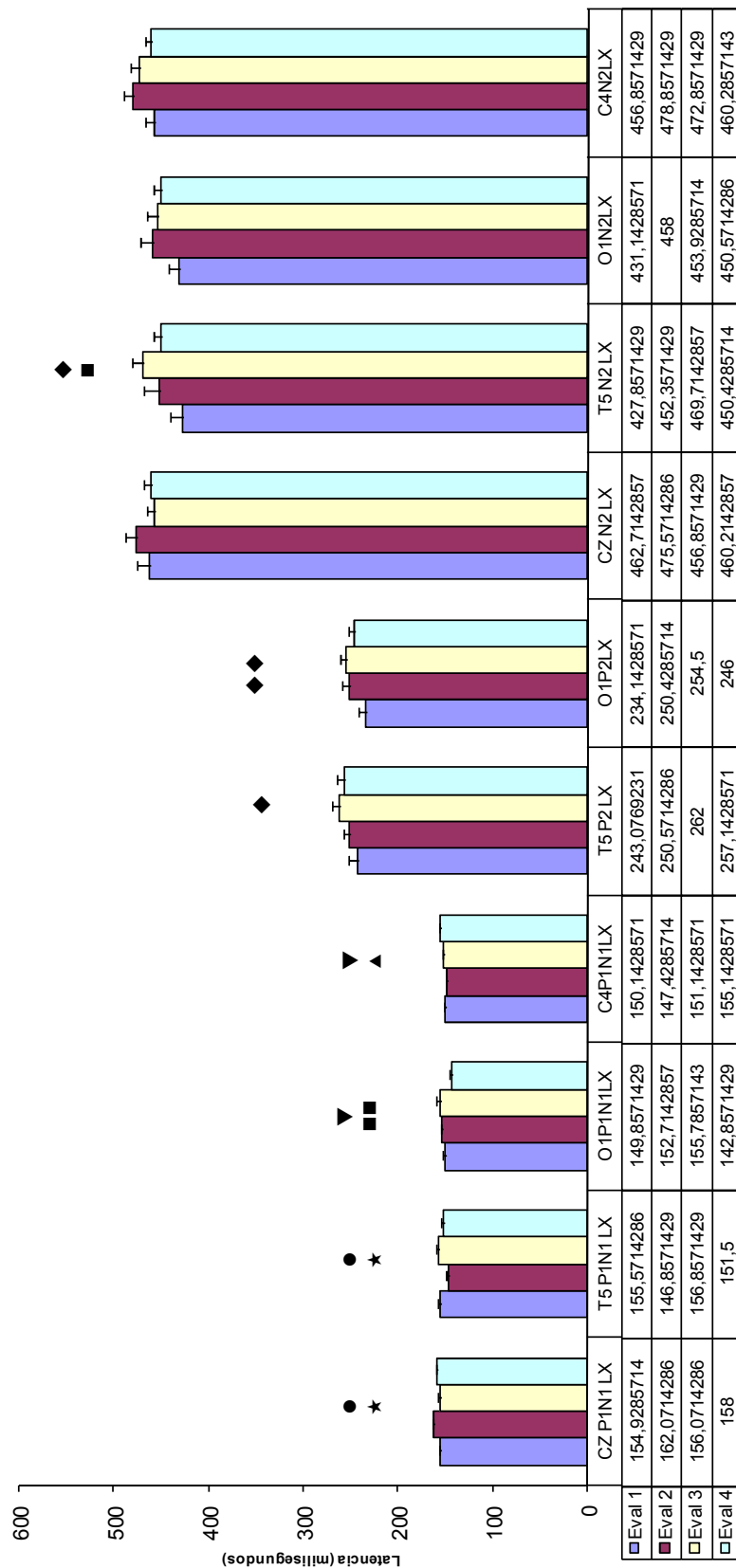


Figura 24. Estudio comparativo intragrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Memantina. Se muestra la latencia máxima (LX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Eval 1-2: ★ p< 0,05 ★★ p<0,01 ★★★ p<0,001
Eval 2-3: ● p<0,05 ●● p<0,01 ●●● p<0,001
Eval 3-4: ■ p<0,05 ■■ p<0,01 ■■■ p<0,001
Eval 1-3: ◆ p<0,05 ◆◆ p<0,01 ◆◆◆ p<0,001
Eval 1-4: ▲ p<0,05 ▲▲ p<0,01 ▲▲▲ p<0,001
Eval 2-4: ▼ p<0,05 ▼▼ p<0,01 ▼▼▼ p<0,001
Memantina (n=14)



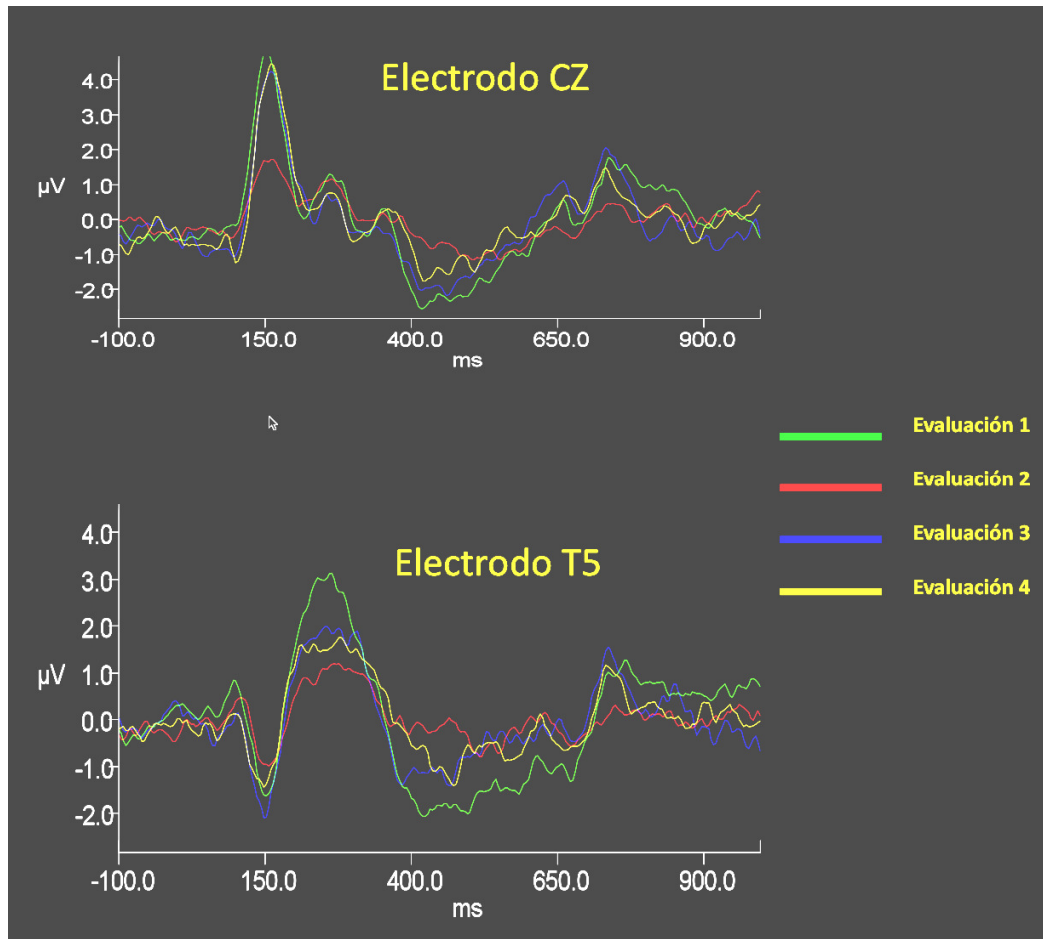


Figura 25. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5

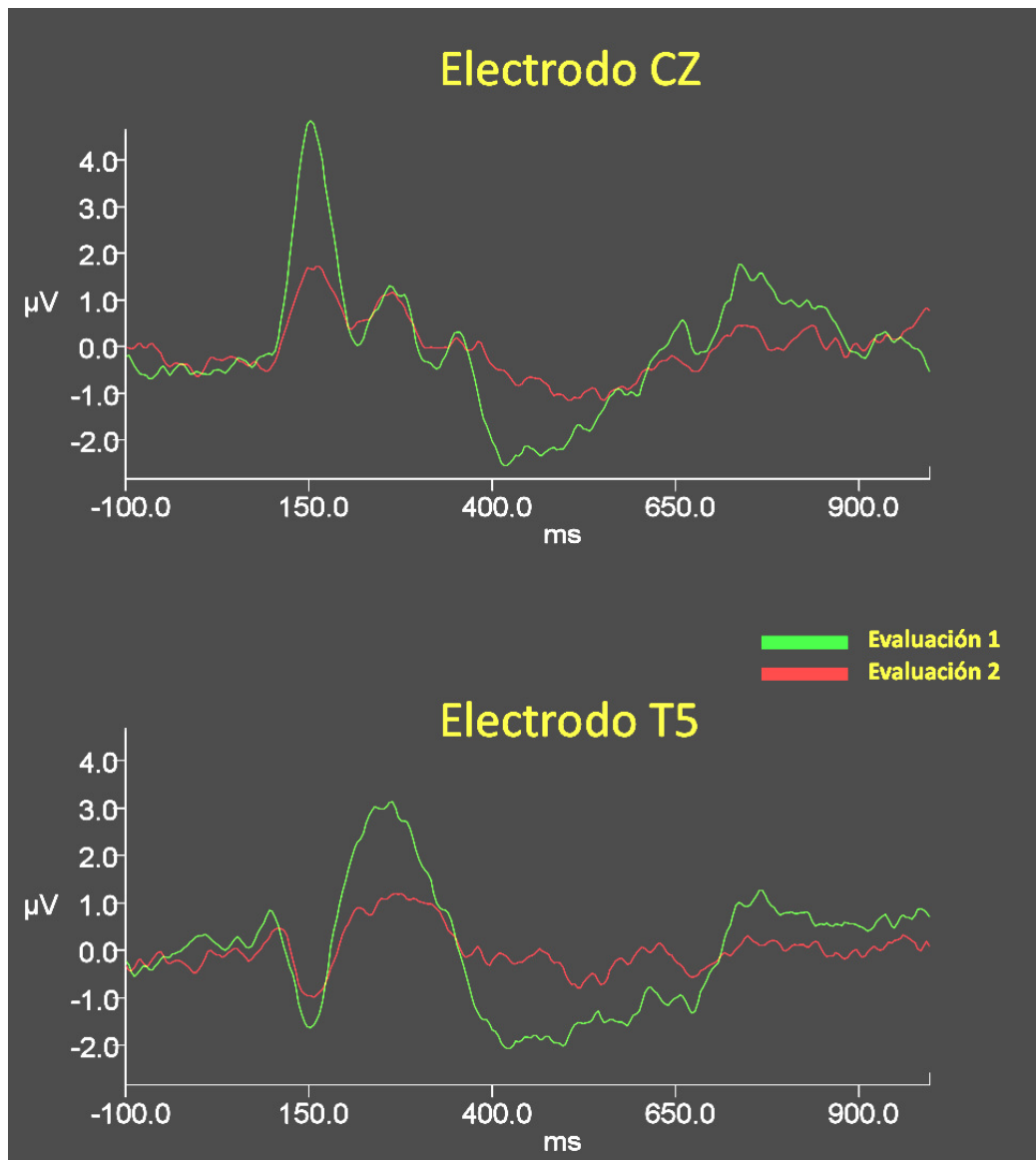


Figura 26. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5

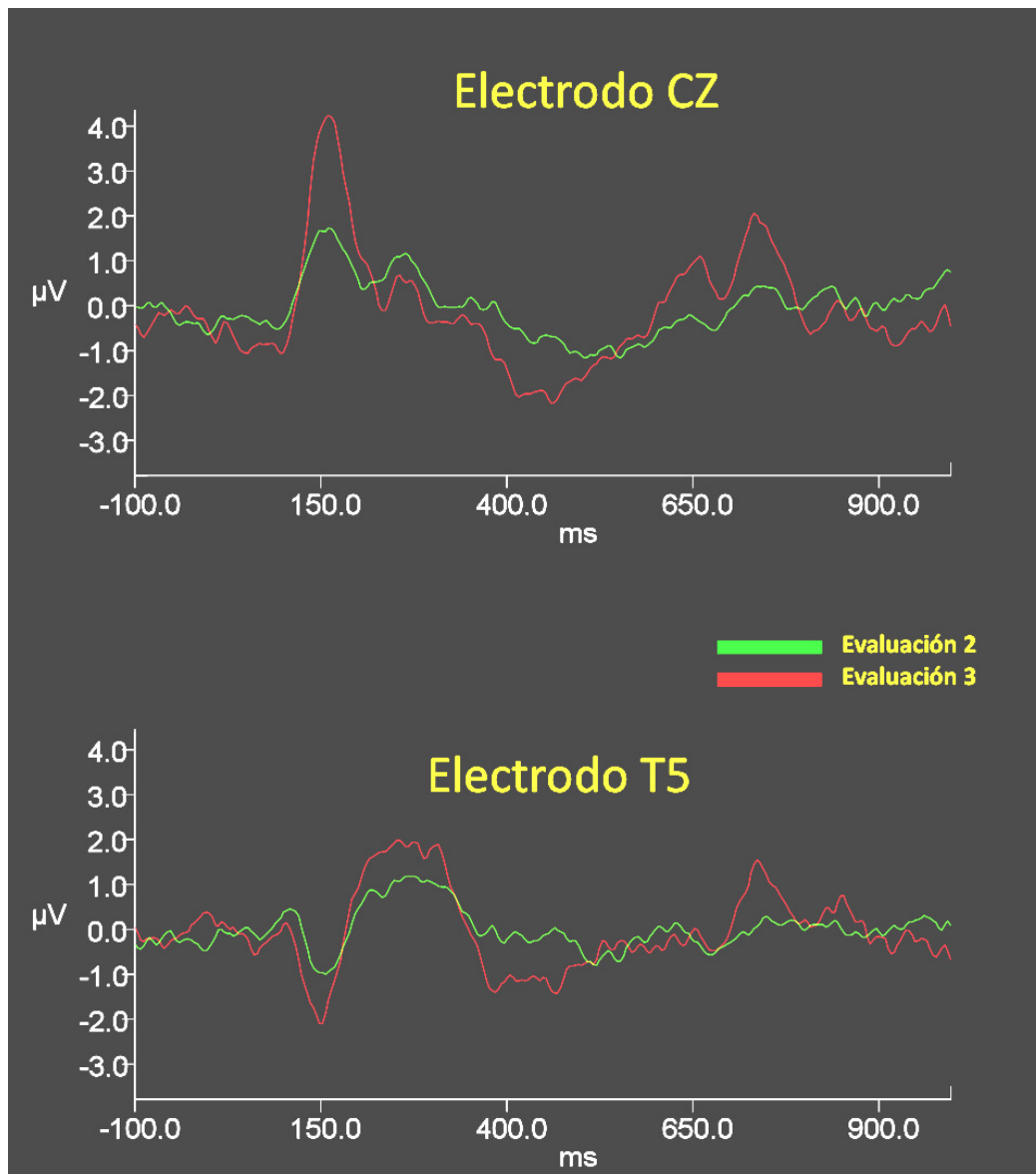


Figura 27. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de de Memantina (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en los electrodos CZ y T5

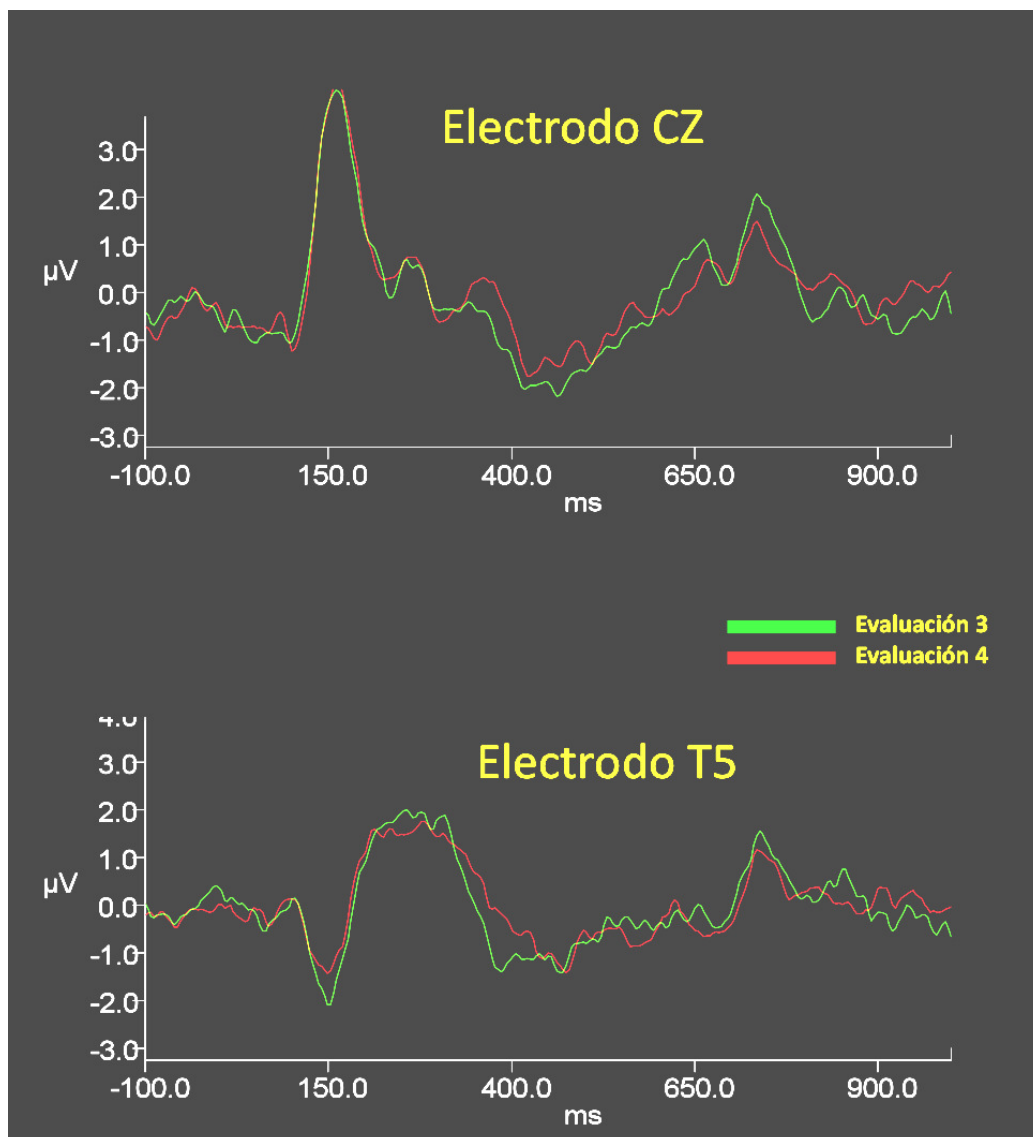


Figura 28. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5

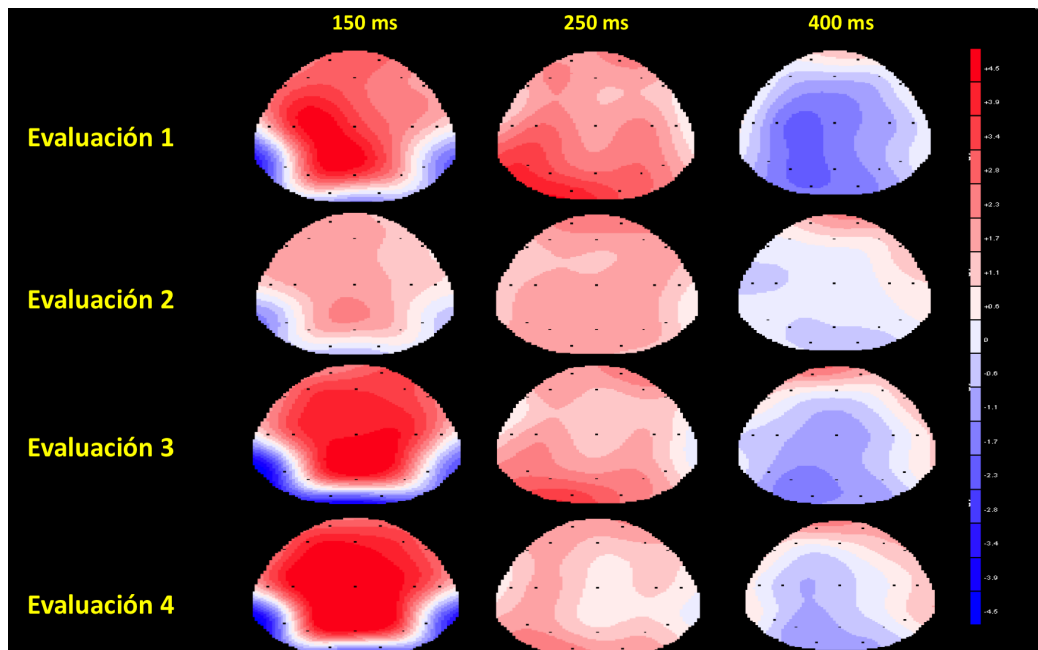


Figura 29. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20). Se muestran los patrones de activación cortical a los 150, 250 y 400 ms posteriores a la presentación del estímulo

4.2.6.2. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes y latencias de los ERPs en las cuatro evaluaciones en los pacientes que recibieron tratamiento con placebo (Figuras 30-36)

a. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 2 (semana 16, placebo)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,01$) y C4 ($p<0,01$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y C4 ($p<0,01$) y latencia máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$) y O1 ($p<0,05$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,01$); T5 ($p<0,01$); O1 ($p<0,05$); C4 ($p<0,01$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,01$); T5 ($p<0,05$); O1 ($p<0,05$) y C4 ($p<0,05$).

b. Estudio comparativo entre las evaluaciones 2 (semana 16, placebo) y 3 (semana 18, placebo y REGIA)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo O1 ($p<0,05$), amplitud máxima en los electrodos T5 ($p<0,05$); O1 ($p<0,01$) y C4 ($p<0,05$) y latencia máxima en el electrodo T5 ($p<0,05$)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo O1 ($p<0,01$), amplitud máxima en los electrodos O1 ($p<0,001$)

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en los electrodos CZ ($p<0,05$); T5 ($p<0,01$), O1 ($p<0,05$) y C4 ($p<0,01$), amplitud máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$); T5 ($p<0,01$) y O1 ($p<0,05$)

c. Estudio comparativo entre las evaluaciones 3 (semana 18, placebo y REGIA) y 4 (semana 20, placebo)

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo O1 ($p<0,05$), amplitud máxima en los electrodos O1 ($p<0,05$).

- **Onda N2:** se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y T5 ($p<0,05$)

d. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 3 (semana 18, placebo y REGIA)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo O1 ($p<0,05$).

- **Onda P2:** se encontraron diferencias significativas en la amplitud media en el electrodo O1 ($p<0,05$)

e. Estudio comparativo entre las evaluaciones 1 (basal) y 4 (semana 20, placebo)

- **Onda P1N1:** se encontraron diferencias significativas en la latencia máxima en los electrodos CZ ($p<0,05$) y T5 ($p<0,05$)

Figura 30. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo. Se muestra la amplitud media (AM) y máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

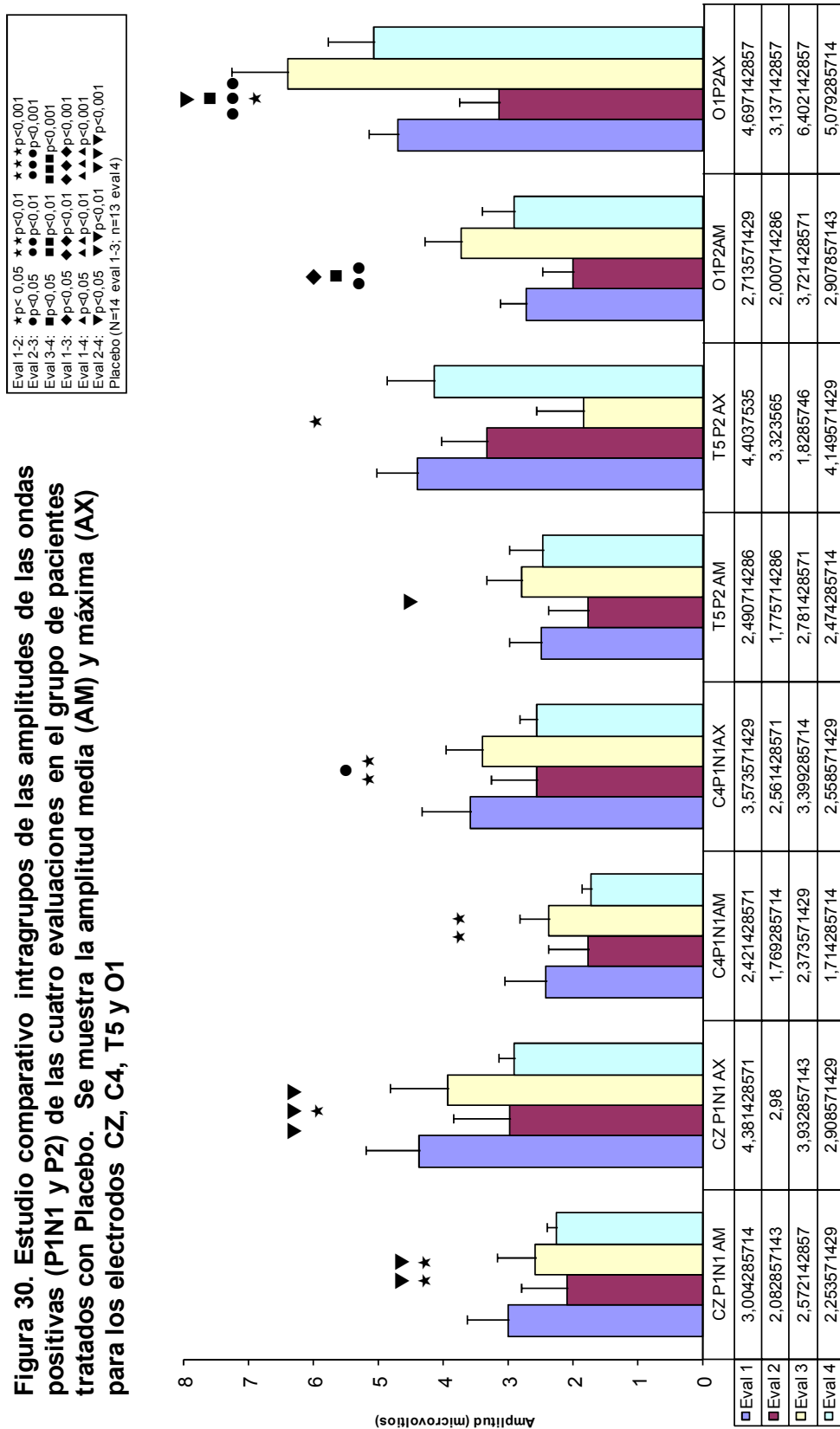


Figura 31. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo. Se muestra la amplitud media (AM) y máxima (AX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

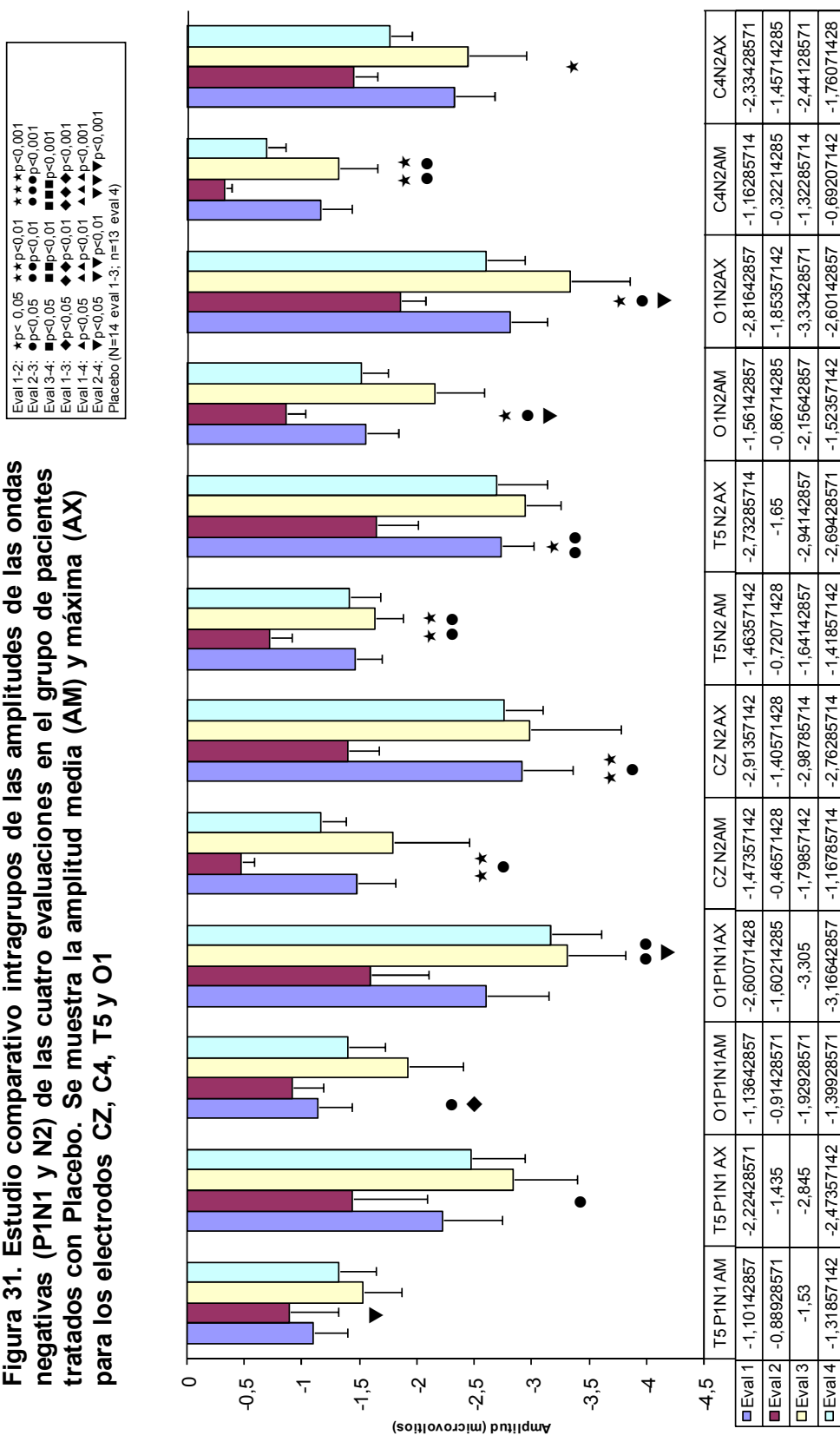
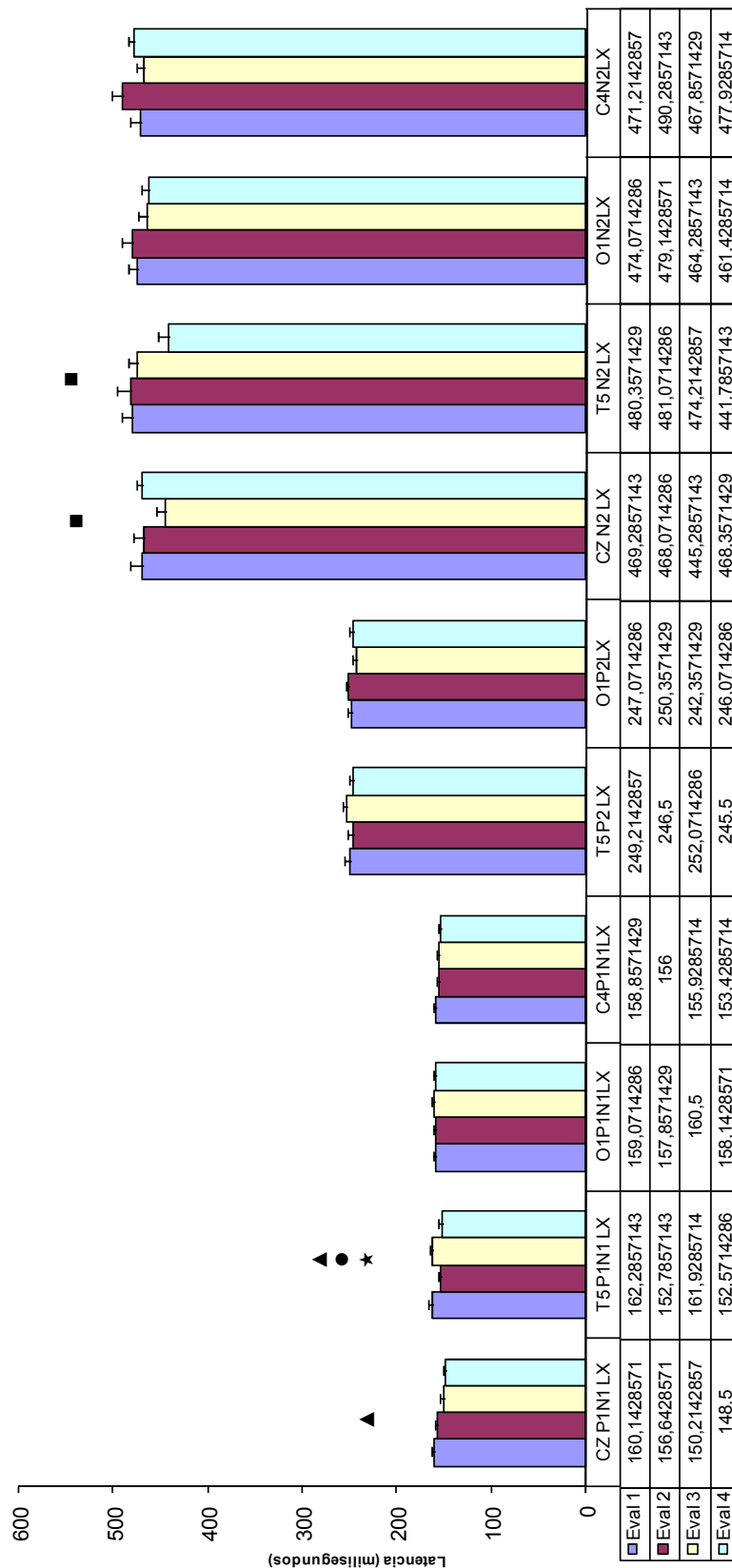


Figura 32. Estudio comparativo intragrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo. Se muestra la latencia máxima (LX) para los electrodos CZ, C4, T5 y O1

Eval 1-2: ★p< 0,05 ★★p<0,01 ★★★p<0,001
Eval 2-3: ●p<0,05 ●●p<0,01 ●●●p<0,001
Eval 3-4: ■p<0,05 ■■p<0,01 ■■■p<0,001
Eval 1-3: ◆p<0,05 ◆◆p<0,01 ◆◆◆p<0,001
Eval 1-4: ▲p<0,05 ▲▲p<0,01 ▲▲▲p<0,001
Eval 2-4: ▼p<0,05 ▼▼p<0,01 ▼▼▼p<0,001
Placebo (N=14 eval 1-3; n=13 eval 4)



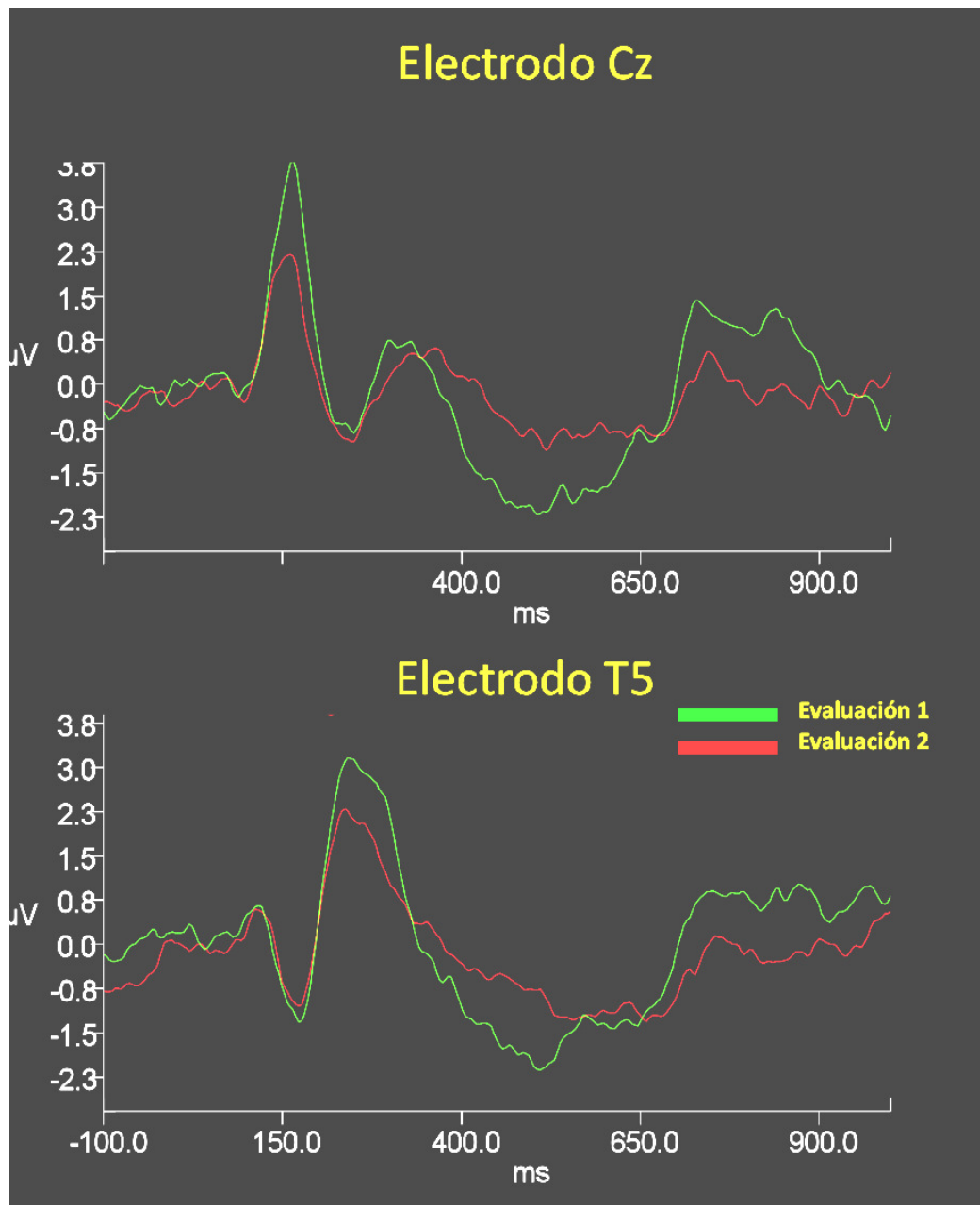


Figura 33. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 1, basal, evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5

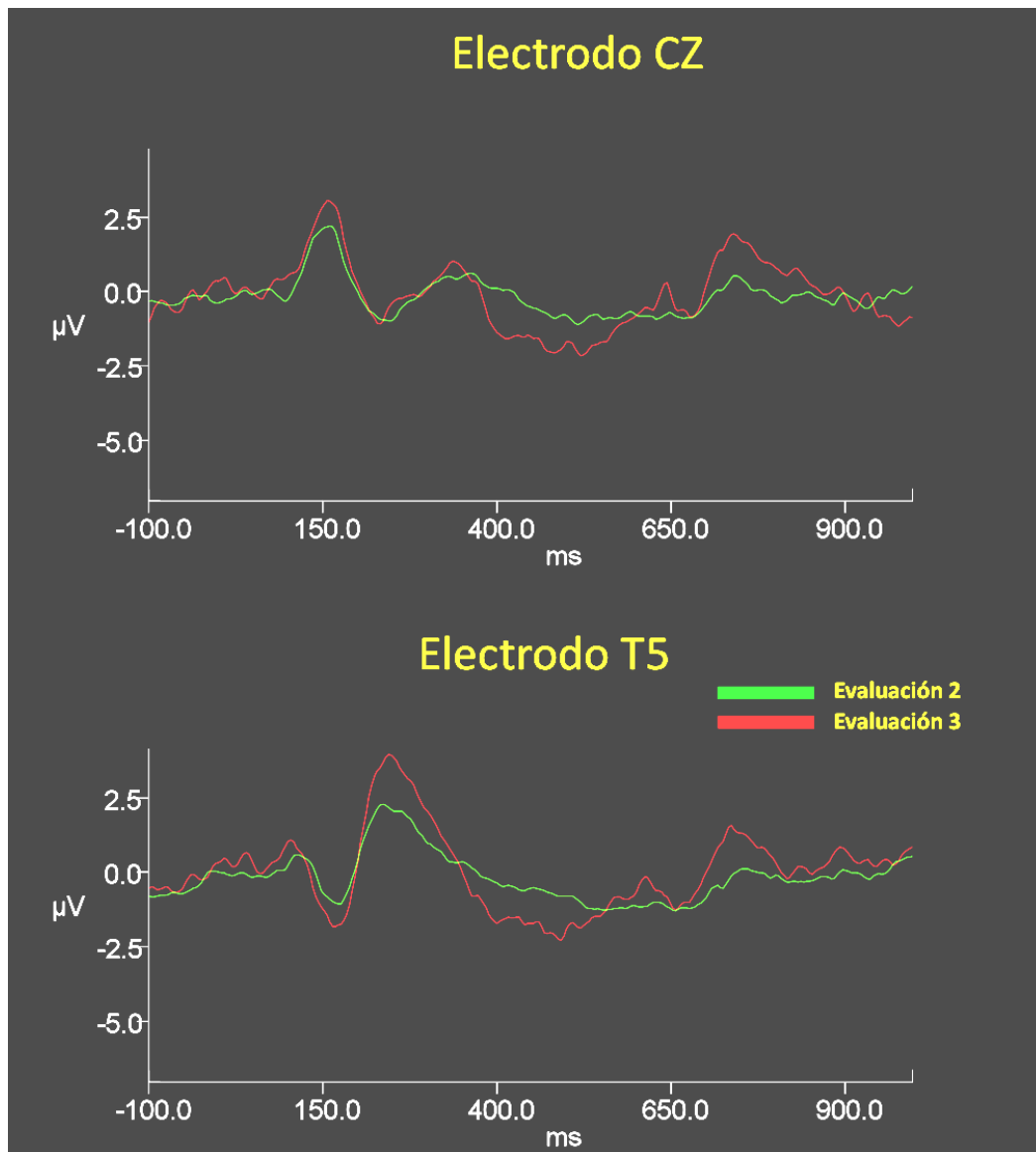


Figura 34. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en los electrodos CZ y T5

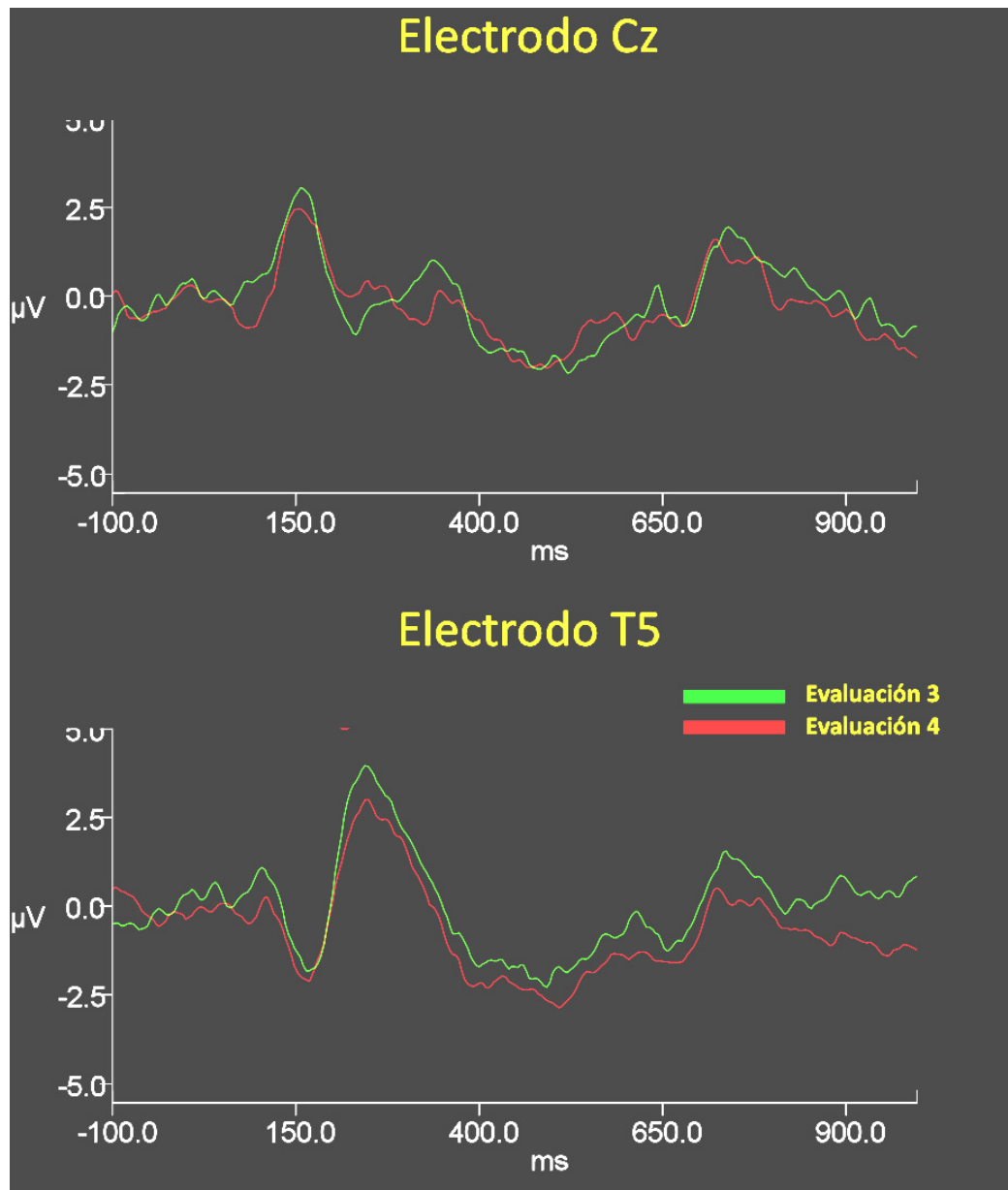


Figura 35. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5

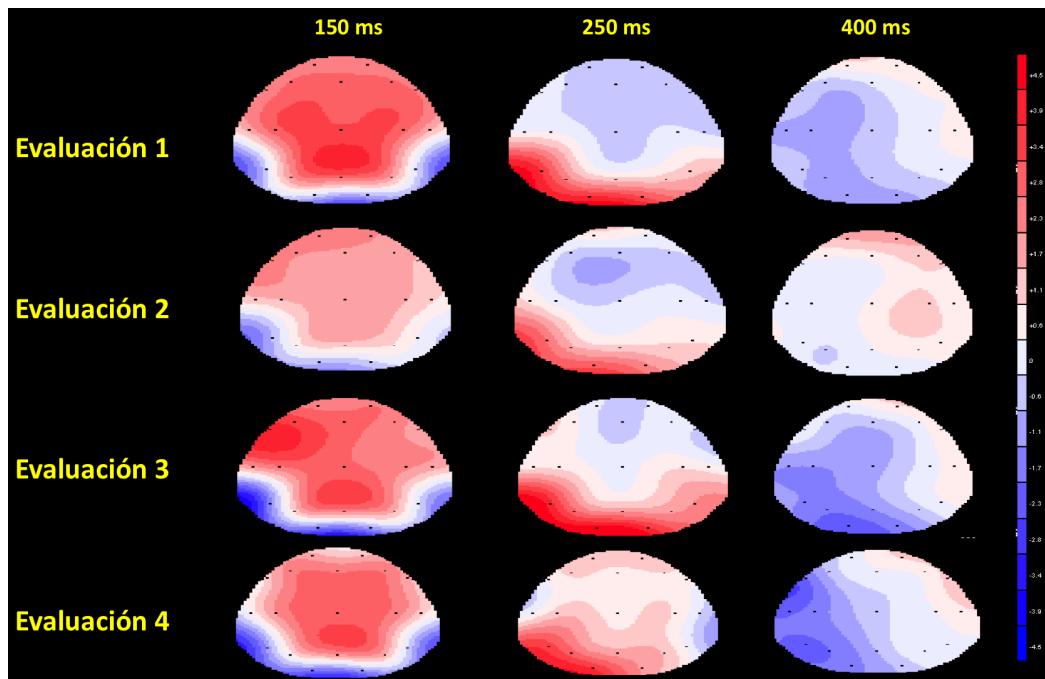


Figura 36. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20). Se muestran los patrones de activación cortical a los 150, 250 y 400 ms posteriores a la presentación del estímulo

4.2.7. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud de los ERPs en los pacientes que recibieron tratamiento con memantina o placebo (Figuras 37-38)

Se estudió la diferencia de medias entre el grupo de pacientes que recibió memantina y el grupo de pacientes que recibió placebo analizándose la amplitud media y máxima en los electrodos CZ, T5, O1 y C4 comparando la evaluación basal con las evaluaciones segunda, tercera y cuarta (Tabla 21).

Los resultados más relevantes obtenidos desde cada uno de los electrodos de registro fueron los siguientes:

-Onda P1 del electrodo CZ: (Figuras 39-40)

-Amplitud media: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, resultando significativas la comparación entre la evaluación basal y las evaluaciones 2 ($p<0.05$), 3 ($p<0,05$) y 4 ($p<0,05$).

-Amplitud máxima: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, resultando significativas la comparación entre la evaluación basal y la evaluación 2 ($p<0.05$), 3 ($p<0,05$) y 4 ($p<0,05$).

-Onda P2 del electrodo T5: (Figuras 40-41)

-Amplitud media: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, resultando significativa la comparación entre la evaluación basal y la evaluación 3 ($p<0,05$).

-Amplitud máxima: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, resultando significativa la comparación entre la evaluación basal y la evaluación 3 ($p<0,05$).

-Onda N2 del electrodo O1: (Figuras 43-44)

-Amplitud media: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de placebo que en el grupo de memantina, resultando significativa la comparación entre la evaluación basal y la evaluación 3 ($p<0,05$).

-Amplitud máxima: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, no encontrándose ninguna comparación estadísticamente significativa.

-Onda P1 del electrodo C4: (Figuras 45-46)

-Amplitud media: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, no encontrándose ninguna comparación estadísticamente significativa.

-Amplitud máxima: La diferencia de medias fue mayor en el grupo de memantina que en el grupo de placebo, resultando significativa la comparación entre la evaluación basal y la evaluación 3 ($p<0,05$).

	Memantina		Placebo		Significación
	Diferencia media	EEM	Diferencia media	EEM	
E21CZP1N1AM	1,49	0,22	0,92	0,16	E 21 p<0,05 E 31 p<0,05 E 41 p<0,05
E31CZP1N1AM	3,18	0,17	1,41	0,17	
E41CZP1N1AM	3,53	0,12	1,72	0,24	
E21CZP1N1AX	2,61	0,45	1,4	0,22	E21 p<0,05 E31 p<0,05 E41 p<0,05
E31CZP1N1AX	5,43	0,33	2,35	0,34	
E41CZP1N1AX	6,16	0,15	3,35	0,42	
E21T5P2AM	1,6	0,32	0,71	0,25	E31 p<0,05
E31T5P2AM	3,11	0,32	1,8	0,20	
E41T5P2AM	3,12	0,13	3,14	0,12	
E21T5P2AX	2,23	0,41	1,01	0,33	E31 p<0,05
E31T5P2AX	5,56	0,42	2,86	0,27	
E41T5P2AX	5,51	0,11	5,36	0,34	
E21O1N2AM	1	0,17	0,69	0,16	E31 p<0,05
E31O1N2AM	2,28	0,13	2,84	0,21	
E41O1N2AM	2,95	0,22	3,48	0,23	
E21O1N2AX	1,48	0,15	0,96	0,24	
E31O1N2AX	4,63	0,17	4,29	0,23	
E41O1N2AX	5,32	0,15	5,03	0,22	
E21C4P1N1AM	1,31	0,31	0,65	0,15	
E31C4P1N1AM	3,68	0,21	3,02	0,22	
E41C4P1N1AM	3,8	0,1	3,65	0,23	
E21C4P1N1AX	1,7	0,35	1	0,16	E31 p<0,05
E31C4P1N1AX	5,48	0,23	4,39	0,25	
E41C4P1N1AX	5,32	0,24	5,03	0,33	

Tabla 21. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud en los electrodos CZ, T5, O1 y C4

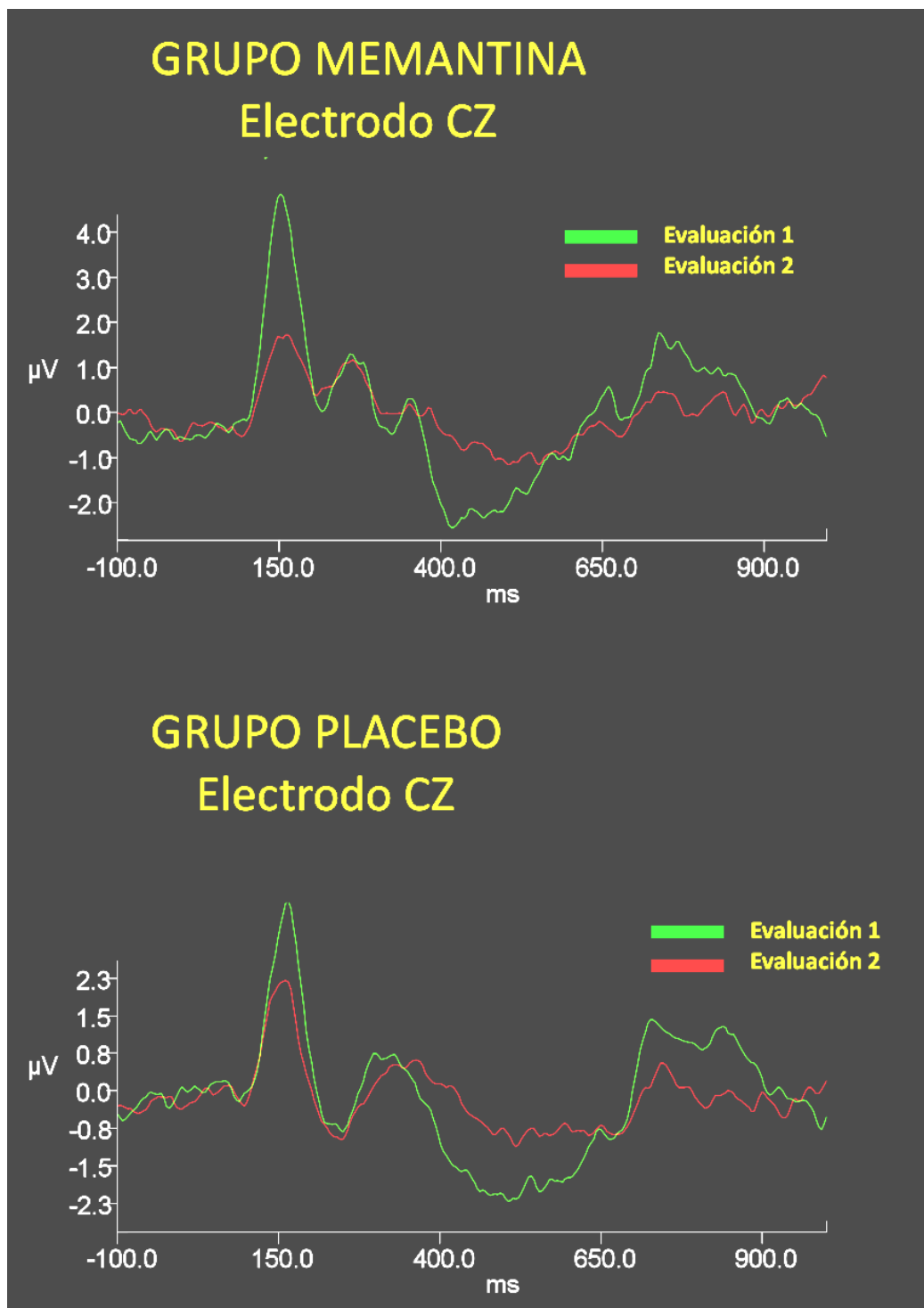


Figura 37. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) y el grupo de Placebo (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16) en el electrodo CZ

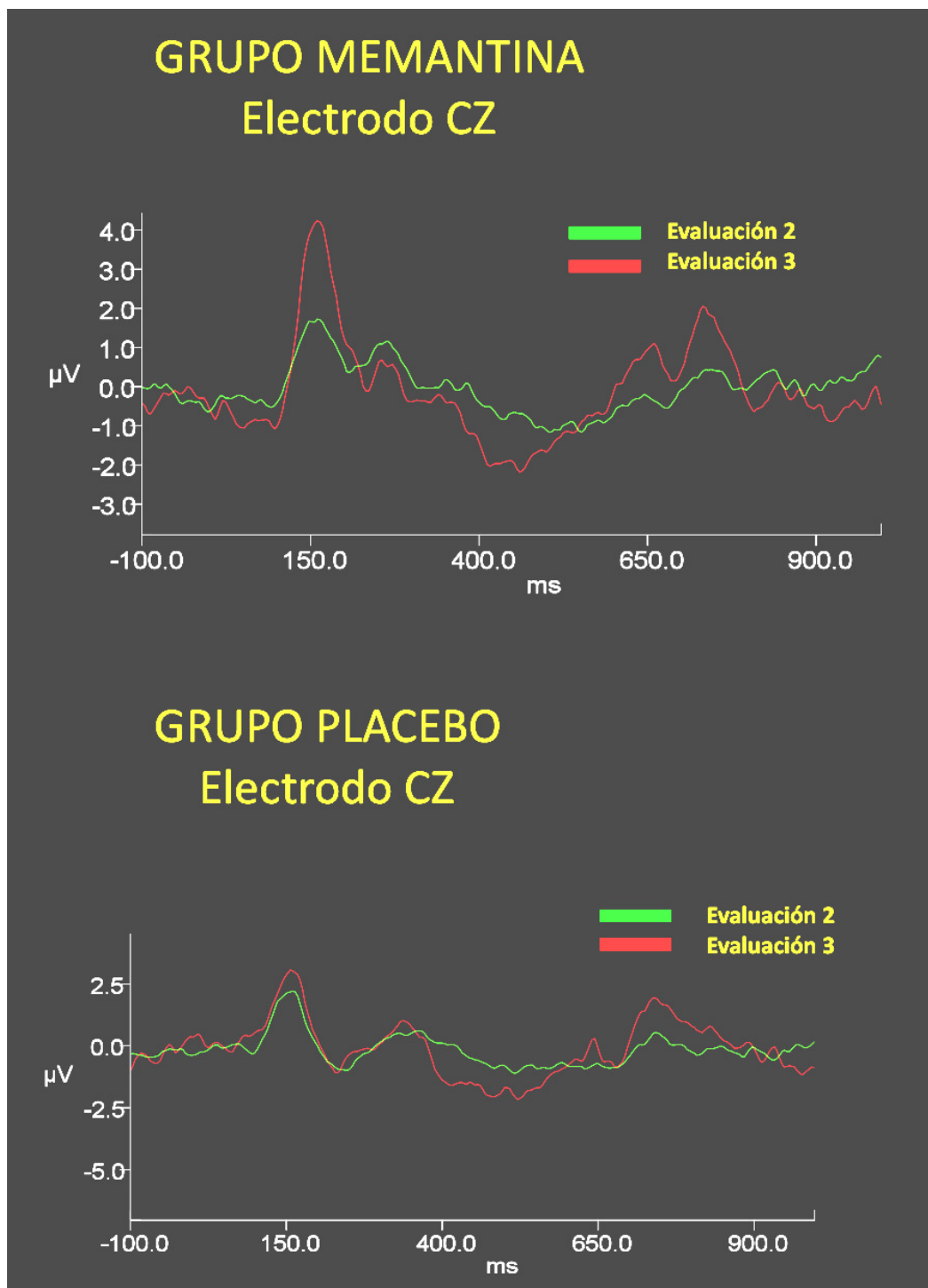


Figura 38. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) y el grupo de Placebo (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en el electrodo CZ

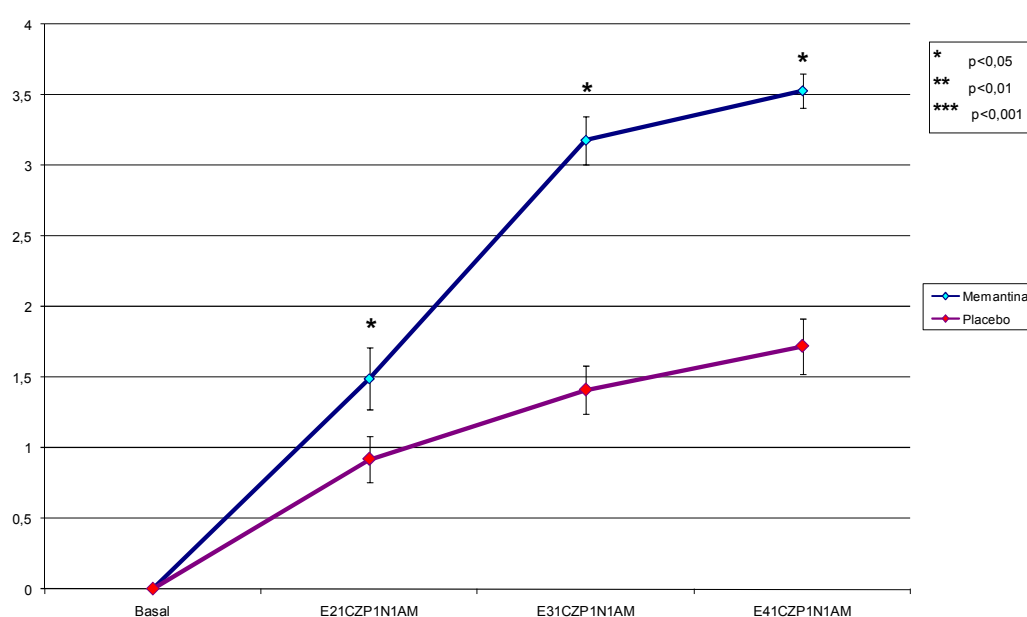


Figura 39. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo CZ

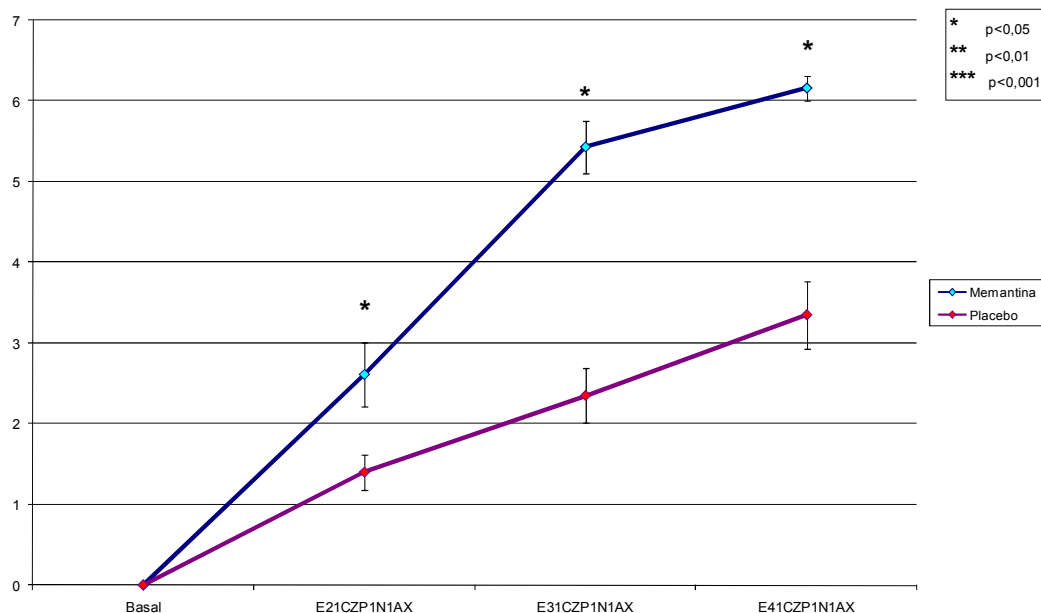


Figura 40. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo CZ

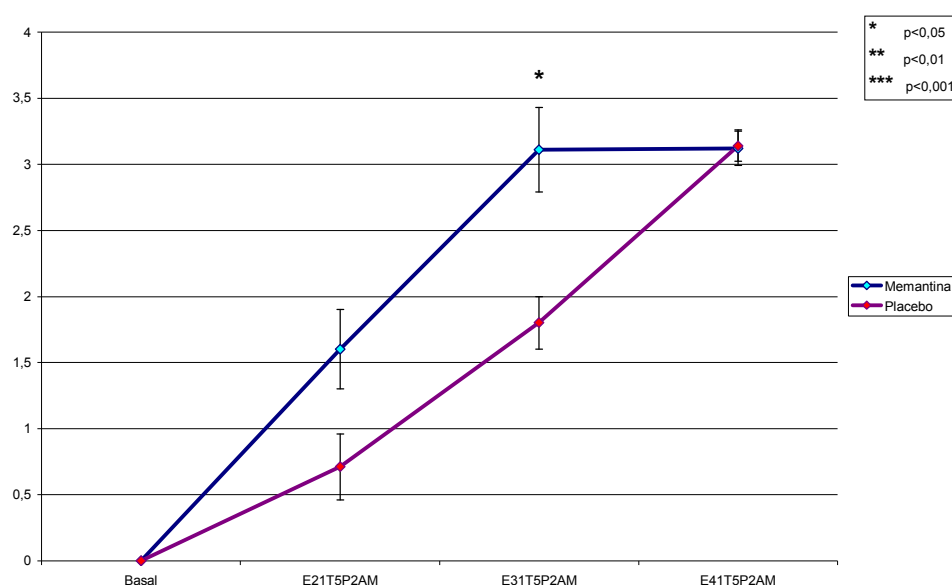


Figura 41. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo T5

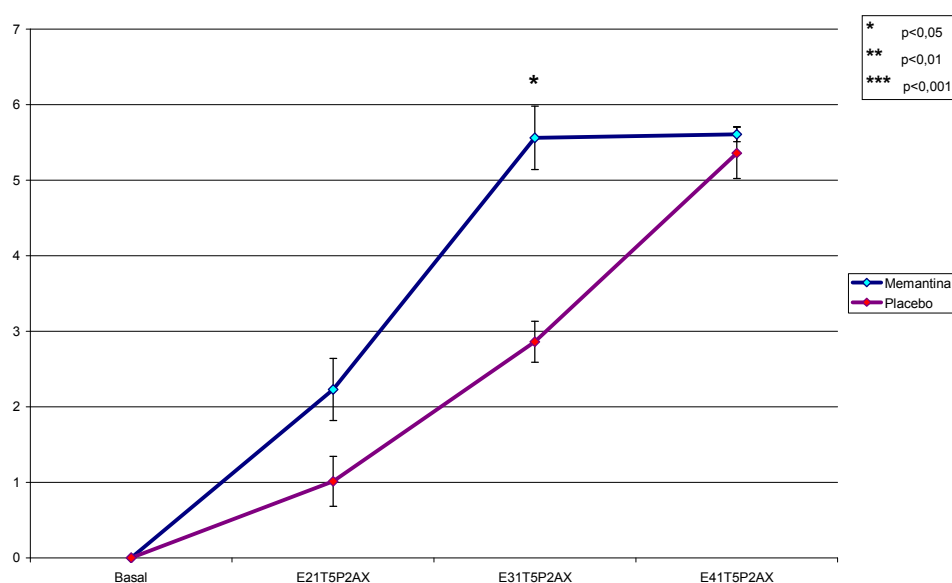


Figura 42. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo T5

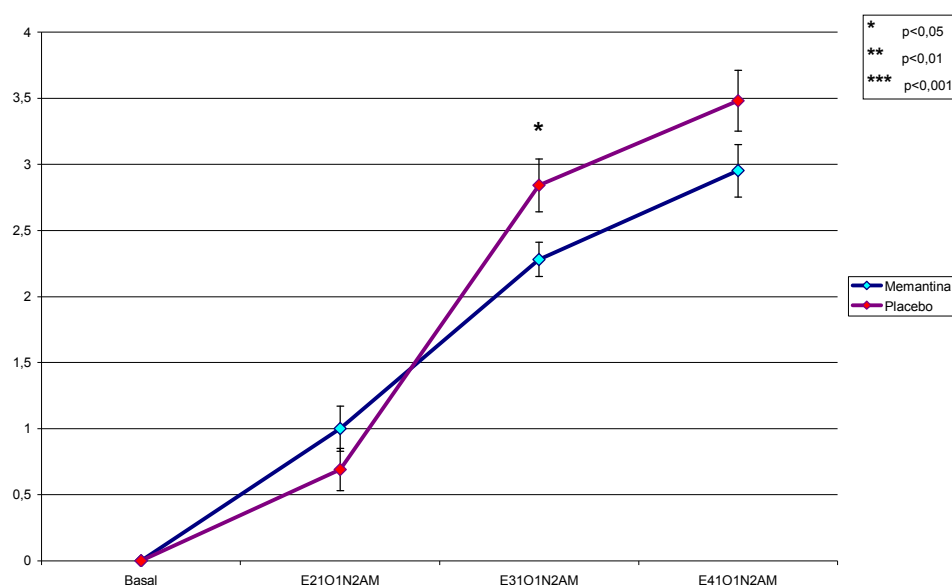


Figura 43. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo O1

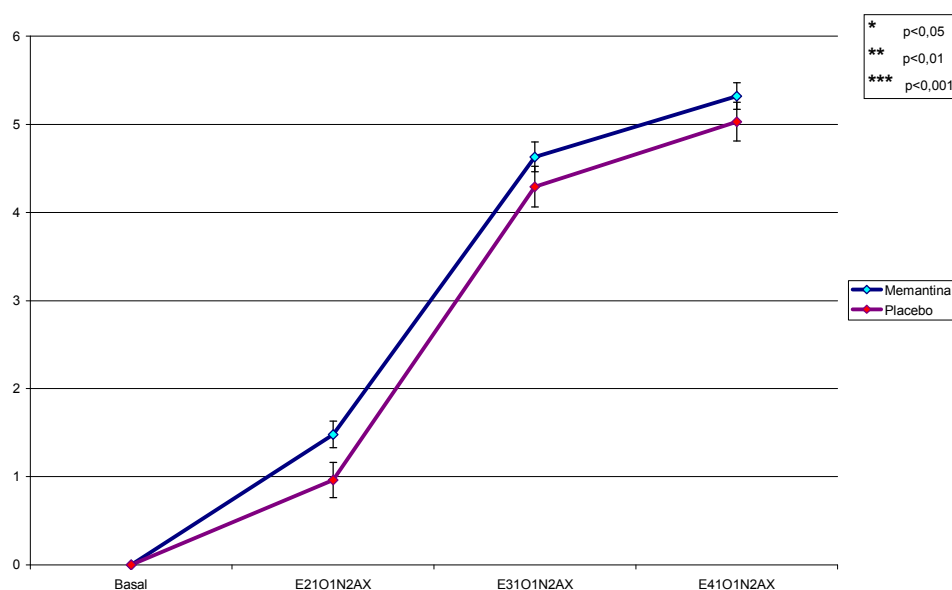


Figura 44. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo O1

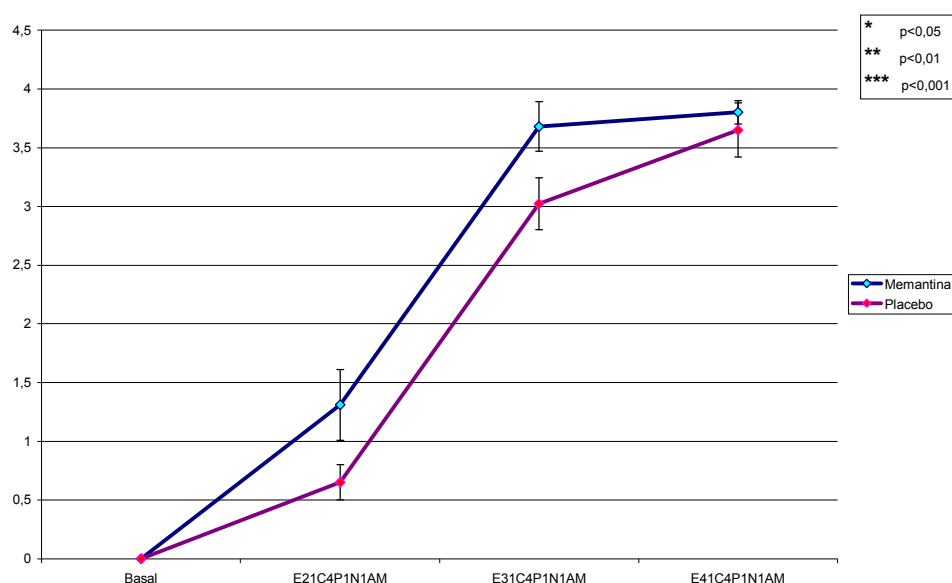


Figura 45. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo C4

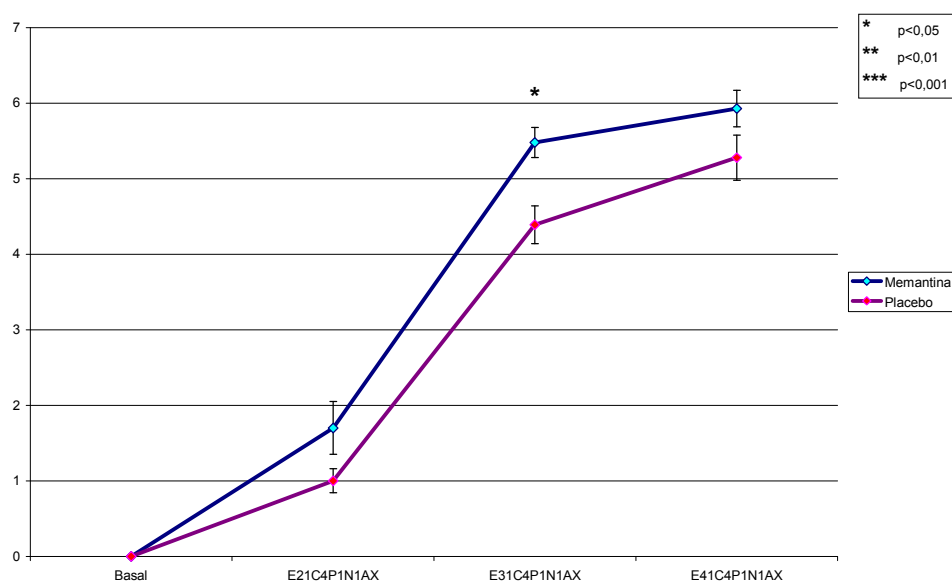


Figura 46. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo C4

4.2.8. Estudio intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los ERPs y el cociente de afasia de la Western Aphasia Battery

4.2.8.1. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia en los pacientes que recibieron memantina

Se estudiaron las correlaciones entre la amplitud media y máxima de los ERPs y el valor del WABCA en el grupo de pacientes que recibió memantina en cada una de las cuatro evaluaciones realizadas. (Tabla 22)

Se ha obtenido un total de 12 correlaciones significativas y 4 próximas a la significación entre estos valores que se detallan a continuación:

a. Evaluación basal:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y los valores de amplitud media ($p < 0,05$) de la onda P1 y de la amplitud máxima ($p < 0,05$) de la onda N2 en el electrodo CZ.

b. Segunda evaluación:

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el valor WABCA y el valor de la amplitud máxima de la onda P1 del electrodo CZ ($p < 0,05$).

c. Tercera evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativa entre el valor del WABCA y los valores de amplitud media ($p<0,05$) y máxima ($p<0,01$) de la onda P1 del electrodo CZ, amplitud máxima ($p<0,01$) de la onda N2 del electrodo CZ; hubo una correlación próxima a la significación estadística en el valor de la amplitud máxima ($p=0,06$) de la onda N2 del electrodo T5.

d. Cuarta evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y los valores de amplitud media ($p<0,01$) y máxima ($p<0,01$) en la onda P1 y en los valores de amplitud media ($p<0,05$) y máxima ($p<0,01$) de la onda N2 del electrodo CZ, en los valores de amplitud media ($p<0,05$) y máxima ($p<0,05$) de la onda N2 del electrodo T5 y en el valor de la amplitud máxima ($p<0,05$) de la onda P1 del electrodo C4. Se encontraron correlaciones próximas a la significación estadística en el valor de la amplitud media ($p=0,06$) de la onda N2 del electrodo O1 ($p=0,07$) y en el valor de la amplitud media ($p=0,06$) de la onda N2 del electrodo C4.

4.2.8.2. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia en los pacientes que recibieron placebo

Se estudiaron las correlaciones entre la amplitud media y máxima de los PRE y el valor del WABCA en el grupo de pacientes que recibió placebo en cada una de las cuatro evaluaciones realizadas. (Tabla 22)

Se ha obtenido un total de 3 correlaciones estadísticamente significativas y 2 próximas a la significación que se detallan a continuación:

a. Evaluación basal:

Se encontró una correlación significativamente estadística entre el valor del cociente de afasia y el valor de la amplitud media ($p < 0,05$) de la onda P1 del electrodo CZ.

b. Segunda evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y el valor de la amplitud máxima ($p < 0,05$) de la onda P1 del electrodo CZ y en el valor de la amplitud media ($p < 0,05$) de la onda N2 del electrodo O1. Se encontró una correlación próxima a la significación estadística en el valor de la amplitud media ($p < 0,07$) de la onda N2 en el electrodo T5.

c. Tercera evaluación:

Se encontró una correlación próxima a la significación estadística entre el valor del WABCA y el valor de la amplitud máxima ($p = 0,06$) de la onda N2 en el electrodo T5.

d. Cuarta evaluación:

No se encontró ninguna correlación estadística entre la cuarta evolución del WABCA y los ERPs.

	Memantina				Placebo			
	WAB1	WAB2	WAB3	WAB4	WAB1	WAB2	WAB3	WAB4
CZ P1 AM	0,52*		0,64*	0,67**	-0,48*			
CZ P1 AX		0,51*	0,51**	0,63**		-0,89***		
CZ N2AM	-0,59*			-0,59*				
CZ N2 AX			-0,62**	-0,68**				
T5 N2 AM				-0,51*		-0,48*		
T5 N2 AX			0,48*	-0,54*			-0,51*	
C4P1AX				0,51*				
C4N2AM				-0,50*				
O1N2AM				-0,47*		-0,56*		

Tabla 22. Estudio intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el WABCA en los pacientes que recibieron Memantina o Placebo. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, C4 y O1

4.2.8.3. Estudio comparativo intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el cociente de afasia de los pacientes que recibieron memantina y placebo

Se han obtenido un total de 13 correlaciones significativas y 4 próximas a la significación entre estos valores que se detallan a continuación: (Tabla 23)

a. Evaluación basal:

Se encontraron correlaciones próximas a la significación estadística en el valor de la amplitud máxima ($p=0,06$) de la onda N1 y la amplitud máxima ($p=0,07$) de la onda N2 en el electrodo T5 y en el valor de la amplitud máxima ($p=0,07$) de la onda N2 en el electrodo C4.

b. Segunda evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y los valores de la amplitud media ($p<0,05$) y la amplitud máxima ($p<0,05$) de la onda N2 en el electrodo CZ.

c. Tercera evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y los valores de la amplitud máxima ($p<0,05$) de la onda P2, en el valor de la amplitud máxima ($p<0,05$) de la onda N2 en el electrodo T5 y en la amplitud máxima ($p<0,05$) de la onda N2 en el electrodo CZ. Hubo una correlación próxima a la significación estadística en el valor de la amplitud media ($p=0,07$) de la onda P2 en el electrodo T5.

d. Cuarta evaluación:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el valor del WABCA y el valor de la amplitud media ($p<0,001$) y la amplitud máxima ($p<0,001$) de la onda P1, en el valor de la amplitud media ($p<0,01$) y la amplitud máxima ($p<0,01$) de la onda N2 en el electrodo CZ, en el valor de la amplitud media ($p<0,05$) de la onda N2 en el electrodo T5, en el valor de la amplitud media ($p<0,05$) de la onda N2 del electrodo O1 y en el valor de la amplitud media ($p<0,05$) de la onda N2 en el electrodo C4. Se encontró una correlación próxima a la significación estadística en el entre el valor del WABCA y el valor de la amplitud máxima ($p=0,06$) de la onda P1 en el electrodo C4.

	Pacientes Afásicos			
	WAB1	WAB2	WAB3	WAB4
CZ P1 AM				0,55***
CZ P1 AX				0,60***
CZ N2 AM		-0,38*		-0,46**
CZ N2 AX		-0,37*	-0,37*	-0,49**
T5 N1 AX	-0,53*			
T5 P2 AM			0,34*	
T5 P2 AX			-0,39*	
T5 N2 AM				-0,43*
T5 N2 AX	-0,32*		-0,43*	
C4P1AX				0,34*
C4N2AX	-0,34*			
C4N2AM				-0,34*
O1N2AM				-0,39*

Tabla 23. Estudio intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el WABCA en los pacientes afásicos crónicos. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, C4 y O1

4.2.9. Estudio comparativo intergrupos de las correlaciones entre las diferencias de medias de la amplitud de los ERPs y el cociente de afasia

Se estudiaron las correlaciones entre las diferencias de medias de la amplitud de los ERPs en las cuatro evaluaciones con el grupo de pacientes resultante de la unión del grupo de que recibió Memantina y el grupo que recibió Placebo. (Tabla 24)

Se ha obtenido un total de 4 correlaciones significativas y 3 próximas a la significación entre esos valores. Cuando el estudio se realizó en el grupo de pacientes que recibieron memantina o placebo por separado, no se encontraron correlaciones significativas.

a. Evaluación basal y evaluación segunda:

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la diferencia de medias de la evaluación basal y segunda en el valor de la amplitud máxima ($p < 0,05$) de la onda P1 del electrodo CZ. Hubo dos correlaciones próximas a la significación estadística en el valor de la amplitud máxima ($p = 0,07$) de la onda P2 y en el de la amplitud media ($p = 0,06$) de la onda N2 en el electrodo T5.

b. Evaluación basal y evaluación tercera:

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la diferencia de medias de la evaluación basal y la tercera en el valor de la amplitud media ($p < 0,05$) de la onda P1 y en la amplitud media ($p < 0,01$) de la onda N2 en el electrodo CZ y en el valor de la amplitud máxima ($p < 0,05$) de la onda P2 en el electrodo O1.

c. Evaluación basal y evaluación cuarta:

Se encontró una correlación próxima a la significación estadística en el valor de la amplitud máxima ($p = 0,06$) de la onda N2 en el electrodo T5.

	Evaluación 2-1	Evaluación 3-1	Evaluación 4-1
CZ P1 AM		0.45*	
CZ P1 AX	0.36*		
CZ N2 AM		0.50**	
T5 P2 AX	-0.33*		
T5 N2 AM	0.33*		
T5 N2 AX			0.31*
O1P2 AX		-0.40*	

Tabla 24. Estudio intragrupos de las correlaciones entre las diferencias de medias de la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el WABCA en los pacientes afásicos crónicos. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, y O1

Discusión

5. DISCUSIÓN

El trabajo presentado en esta memoria de tesis doctoral ha permitido la obtención de resultados de investigación muy relevantes tanto en relación con los procedimientos de evaluación de la gravedad de la afasia mediante técnicas neurofisiológicas, como abordando el estudio de la eficacia de terapias farmacológicas y de rehabilitación del lenguaje en pacientes afásicos crónicos post-ictus.

La primera aportación destacada ha consistido en el diseño de un protocolo de evaluación de la función del lenguaje, consistente en una tarea de lectura silenciosa de palabras presentadas mediante un equipo de estimulación acoplado a otro de EEG digital, que ha permitido describir los procesos de activación cortical cerebral, empleando potenciales relacionados con eventos y obteniendo la correspondiente cartografía cerebral. La aplicación de este protocolo, diseñado en nuestro laboratorio, ha permitido la caracterización de patrones de actividad neurofisiológica durante la lectura en sujetos controles sanos y en pacientes afásicos crónicos post-ictus así como establecer las diferencias existentes entre ambos grupos, que han consistido fundamentalmente en una mayor amplitud de la mayoría de las ondas registradas en el grupo de pacientes a diferencia del grupo de controles sanos.

En segundo lugar, se ha planteado un estudio doble ciego y aleatorizado en el que los pacientes afásicos crónicos se distribuyeron en dos grupos: pacientes tratados con memantina y pacientes tratados con placebo. Se realizó una evaluación basal previa a la terapia (evaluación 1), seguida de 16 semanas de tratamiento con memantina o placebo (evaluación 2), asociada a tratamiento con REGIA para los dos grupos hasta la semana 18 (evaluación 3) finalizando con memantina o placebo hasta la semana 20 (evaluación 4). En todos los casos, se realizó evaluación neurocognitiva de la gravedad de la afasia (cociente de afasia de la WAB) y evaluación neurofisiológica (ERPs). El grupo de pacientes

tratados con memantina mejoró de forma significativa en la gravedad de la afasia con respecto al grupo placebo, lo que se asoció a una disminución generalizada en la amplitud de los ERPs, posiblemente relacionada con una disminución del exceso de actividad glutamatérgica. Esta disminución de la amplitud redujo de manera muy importante las diferencias en los patrones de actividad entre el grupo de pacientes tratados con memantina y el grupo de controles sanos lo que ha permitido sugerir un efecto de la memantina produciendo una tendencia a la normalización en las características de los ERPs. Se muestra, por tanto, una evidencia sólida de la eficacia de la memantina en el tratamiento de estos pacientes, no descrita previamente.

El estudio doble ciego ha permitido además confirmar la eficacia de la terapia de rehabilitación grupal intensiva mejorando la gravedad de la afasia, lo que en este caso se asoció a un aumento generalizado en la amplitud de los ERPs, posiblemente relacionada con un aumento en la activación de sistemas neuronales implicados. Se ha demostrado que la eficacia de la terapia de rehabilitación fue mayor en el grupo de pacientes tratados con memantina que en el grupo tratado con placebo, lo que ha permitido sugerir la presencia de una acción sinérgica potenciadora cuando se combinan ambas formas de tratamiento, aspecto éste que no se había descrito previamente y que permite concluir la importancia y necesidad de combinar tratamientos farmacológicos y de rehabilitación en estos pacientes. Estos cambios se mantuvieron dos semanas después de finalizar el tratamiento de rehabilitación cuando se mantuvo el tratamiento con memantina o placebo, lo que sugiere una estabilidad en la mejoría clínica observada.

Se pretendía también describir la posible presencia de asociaciones entre la evaluación neurocognitiva de la afasia y las características neurofisiológicas de los ERPs. En este sentido, se ha confirmado la presencia de correlaciones significativas entre una medida

de múltiples aspectos del lenguaje como es el WAB-CA y la amplitud de las ondas registradas tras la presentación del estímulo a latencias menores de 500 ms. Estos resultados han permitido sugerir que los cambios en los ERPs pueden ser utilizados como un índice o marcador de la evolución de la afasia y, en relación con la eficacia de las terapias, un índice de recuperación de la afasia, además de un índice de los procesos de reorganización cortical.

Se realiza a continuación una discusión más detallada sobre el conjunto del trabajo realizado en dos grandes bloques. Una primera parte hace referencia a las características de los sujetos y a la metodología empleada, mientras que la segunda parte hace referencia a la discusión de los principales resultados obtenidos, en relación a los objetivos planteados, considerando otros artículos publicados relacionados con esta línea de investigación y que, finalmente, ha permitido la formulación de las conclusiones finales.

5.1. Sujetos del estudio y metodología empleada

Uno de los aspectos más destacables en el presente estudio es su carácter multidisciplinar e integrado. En este trabajo, se ha caracterizado la presencia de afasia crónica postictus, en un grupo de pacientes obteniéndose información del procesamiento cerebral en una tarea simple de lenguaje (comparándose con el procesamiento de sujetos sanos) demostrando la eficacia de tratamientos farmacológicos y logopédicos novedosos. El estudio se ha enfocado de una forma multidisciplinar e integrada desde el punto de vista de la Neurología por medio de la caracterización sindrómica de la afasia; la Neurofisiología por medio de los potenciales relacionados con eventos y la cartografía cerebral; la Neuropsicología por medio de la evaluación de la función cognitiva; la Neurofarmacología, estudiando la posible eficacia de nuevos fármacos

sobre este tipo de cuadros nosológicos y la Rehabilitación Cognitiva por medio de terapias de rehabilitación del lenguaje como la REGIA (Berthier et al, 2009).

Los datos provenientes de cada una de las herramientas utilizadas para el estudio de estos pacientes han sido muy numerosas y han crecido exponencialmente cuando se han combinado entre sí. Por este motivo, el estudio se ha centrado en una selección de los resultados obtenidos que permiten la exploración de nuevas hipótesis de trabajo.

5.1.1. Características generales de los sujetos del estudio. Criterios de inclusión y exclusión de los pacientes afásicos

En la mayoría de los estudios previos en los que se ha abordado el estudio de aspectos neurocognitivos y neurofisiológicos del lenguaje en pacientes afásicos, el número de sujetos fue menor que el de nuestro trabajo de investigación, con 43 sujetos, 15 controles sanos y 28 pacientes con afasia crónica postictus. Además nuestro seguimiento de los pacientes se mantuvo durante 20 semanas con 4 evaluaciones de ERPs, siendo la primera vez que se plantea un estudio de ERPs con un seguimiento tan prolongado de los pacientes teniendo en cuenta además la dificultad de encontrar candidatos al estudio, como se comenta más adelante (Leganaro et al, 2008; Pulvermuller et al, 2005; Pulvermüller et al, 2001; Bentin et al, 1999; Shtyrov et al, 2004).

El cálculo del tamaño mínimo de la muestra necesaria en el presente estudio, se realizó apoyándonos en el diseño de un ensayo clínico farmacológico sobre la eficacia del donezepilo en el tratamiento de la afasia crónica postictus previo, que mostró la validez del diseño con una muestra de al menos 12 pacientes en cada grupo del estudio (Berthier, 2005; Berthier et al, 2006). Finalmente, asumiendo una posible tasa de abandonos del 15% (Berthier et al, 2006), se planeó el

reclutamiento de 28 pacientes afásicos crónicos (Berthier et al, 2009) que conformarían los grupos de pacientes tratados con memantina o placebo.

Los criterios de inclusión y exclusión que debían cumplir los pacientes candidatos a participar en el estudio han sido muy estrictos por diversos motivos. Era necesario descartar otras patologías concomitantes que pudieran suponer un sesgo en los resultados obtenidos (epilepsias graves, traumatismos craneoencefálicos, etc). Dos han sido los criterios de exclusión que más han restringido la inclusión de pacientes. El primero, fue la presencia de deterioro cognitivo grave (no sólo del lenguaje, sino de otros dominios cognitivos) que impidiera la evaluación del paciente o su participación en la terapia de rehabilitación cognitiva del lenguaje. El segundo ha sido el tiempo de evolución de la afasia de al menos 1 año para mostrar, con mayor grado de certeza, que la posible mejoría que se pudiera observar en estos pacientes tras la terapia farmacológica y logopédica no se debiera a una recuperación espontánea más frecuente en las fases agudas de la enfermedad que en las fases crónicas. (Berthier et al, 2009) De hecho, el tiempo medio de evolución de la afasia fue de 1.8 años de media para el grupo de pacientes que recibió memantina y de 6.4 años para el grupo de placebo, confirmando en todos los casos que se trataban de pacientes crónicos, que, con gran frecuencia, no reciben ningún tipo de tratamiento reglado destinado a mejorar su deterioro en la función del lenguaje.

Para reclutar posibles candidatos al estudio, se recurrió a anuncios en los periódicos y centros locales de rehabilitación del lenguaje. Del total de 37 pacientes afásicos crónicos postictus evaluados, se seleccionaron 28 para ser incluidos en el protocolo de estudio. Los pacientes no aceptados presentaban algunos de los criterios de exclusión descritos previamente (2 presentaban demencia, 2 ausencia de cuidador fiable, 2 se habían recuperado de la afasia, 1 presentaba una afasia global grave,

1 presentaba disartria sin afasia y 1 tenía un síndrome del acento extranjero sin afasia) (Berthier et al, 2009).

Los rigurosos criterios de inclusión y exclusión descritos, hicieron que el reclutamiento de los pacientes fuera lento, siendo necesario un periodo de 31 meses (desde marzo de 2005 a noviembre de 2007) para alcanzar el número total de pacientes estudiados.

Con el grupo de 28 pacientes seleccionados, se realizó el protocolo del estudio consistente en un diseño de centro único, randomizado, controlado con placebo, a doble ciego, distribuyéndose en un grupo con 14 pacientes que recibirían memantina y otro grupo con 14 pacientes que recibirían placebo. Sólo un paciente del grupo de placebo abandonó el estudio completando hasta la tercera evaluación (semana 18) incluida; la causa del abandono fue la presencia de un episodio de convulsiones. Este caso no modificó la potencia de los resultados al no perderse la representatividad de la muestra (Berthier et al, 2009).

Los dos grupos de pacientes no presentaron diferencias significativas en la mayoría de las variables sociodemográficas y clínicas estudiadas. Así, no se encontraron diferencias en el sexo, años de escolarización, dominancia manual, resultado del MMSE, WAB y tratamiento con fármacos. Los perfiles de afasia de pacientes de cada grupo eran similares y representativos de una muestra de pacientes con afasia crónica que pueden acudir a una unidad especializada (Kertesz, 1997; Hillis, 2007; Basso, 2005; Robey, 1998).

Sin embargo, en la variable edad se encontró una tendencia no significativa a mayor edad en el grupo de memantina ($p=0.097$). En cambio, en la duración de la afasia, el grupo de memantina tenía una media de duración de la afasia menor ($p=0.0053$). Esta diferencia de medias en el tiempo de evolución de la afasia, se debía a la presencia en el grupo de pacientes tratados con placebo de 4 sujetos con un tiempo de

evolución muy prolongado. No obstante, esta diferencia no ha tenido una influencia relevante en los resultados obtenidos ya que esos pacientes obtuvieron una mejoría de la afasia muy similar a la media de su grupo e incluso uno de ellos mejoró muy por encima de la media de su grupo. Además, y aunque este aspecto no se ha recogido en los resultados, la exclusión de estos 4 pacientes de los análisis estadísticos no modificó la presencia de la significación estadística. Los efectos de la memantina sólo y/o combinada con REGIA (semana 18) en la mejora del WABCA fueron altamente significativos comparado con placebo después incluso de excluir tanto a los pacientes del grupo placebo con larga duración de la afasia crónica postictus (>10 años) como a los pacientes de ambos grupos que recibían tratamiento con antiepilépticos y componentes psicoactivos. Además, el análisis intragrupos en las semanas 16 y 18 demostró que el tratamiento con antiepilépticos o drogas psicoactivas, o ambos, no afectaban a los resultados (Berthier et al, 2009).

En cuanto al grupo de controles sanos, estuvo formado por 15 personas que fueron reclutadas igualmente por medio de anuncios y entre el personal de la Facultad de Medicina de Málaga. Las funciones cognitivas de los sujetos controles sanos eran normales de acuerdo con la puntuación obtenida en el MMSE, no presentaban enfermedades neurológicas, médicas ni recibían tratamiento farmacológico que pudieran alterar sus capacidades cognitivas o funcionales.

Cuando se compararon las variables sociodemográficas del grupo de controles sanos con el grupo de pacientes afásicos, se comprobó que no existían diferencias significativas en razón de la edad, sexo y dominancia manual. No obstante, se describieron diferencias significativas en la escolaridad que fue mayor en el grupo de controles sanos ($p < 0.05$). De todas formas su influencia puede considerarse pequeña ya que la tarea de lenguaje era muy simple y las palabras presentadas tenían todas una alta frecuencia de uso (>20/millón), minimizándose así la posible

influencia que pudiera tener la menor escolaridad de los pacientes afásicos (Pulvermüller et al, 2004).

El número de evaluaciones fue diferente en el grupo de sujetos sanos y en los grupos de pacientes afásicos crónicos. El grupo de sujetos controles sanos sólo recibió una evaluación basal consistente en la realización de una serie de pruebas que aseguraban la normalidad de los sujetos en las funciones cognitivas, dominancia manual y posteriormente una única evaluación neurofisiológica durante la tarea de lectura silenciosa de palabras, idéntica a la que tenían que realizar los pacientes afásicos.

En el grupo de pacientes afásicos crónicos, el protocolo fue distinto. En primer lugar era necesario caracterizar la gravedad de la afasia, que fue evaluada fundamentalmente mediante la aplicación de la WAB. Este estudio se completaba con la evaluación neurofisiológica que, como ya se ha descrito, se realizó en 4 ocasiones. En la primera visita previa a la aleatorización, se les administró la WAB para establecer la presencia, tipo y gravedad de la afasia. Además se les realizó el resto de test y cuestionarios previos (dominancia manual, escolaridad, etiología, tiempo de evolución y distribución de la afasia, etc.) y posteriormente la tarea de lectura de palabras obteniendo la evaluación basal de ERPs. En las visitas posteriores se realizó el mismo protocolo de evaluación de la gravedad de la afasia con el WAB y la obtención de ERPs durante la tarea de lenguaje: semana 16 (dosis estable de fármaco), semana 18 (dosis estable de fármacos y REGIA) y semana 20 (dosis estable de fármaco).

5.1.2. Condiciones generales necesarias para el registro electroencefalográfico. Diseño de la tarea de lenguaje

Las condiciones materiales necesarias para el registro de EEG y ERPs constituyen un aspecto básico en este tipo de estudios que se realizaron en la Unidad de Neurofisiología Humana del Centro de

Investigaciones Médico Sanitarias de la Universidad de Málaga, en una habitación con las condiciones adecuadas para ser una cámara de Faraday. El sujeto permanecía sentado en un sillón de registro electroencefalográfico de respaldo alto (minimizando los movimientos) que le permitiera observar la pantalla del ordenador donde se le mostrarían los estímulos visuales. Se aconsejaba verbalmente al sujeto que permaneciera lo más quieto posible. Además, para que no tuviera que realizar movimientos oculares ni de la cabeza para leer las palabras de la pantalla, se calculó la distancia necesaria entre el sillón y la pantalla del ordenador (Ford et al, 2004; Vihla et al, 2006) a partir de una línea perpendicular desde el sillón hasta la pantalla y otra línea imaginaria con un ángulo de 1 grado a derecha e izquierda desde la posición de los ojos del paciente hasta el monitor, resultando esa distancia de 2 metros. De esta forma, la longitud máxima de las palabras en la pantalla tendría que ser de 10 centímetros (5 a cada lado desde la línea media) con un total de 4 a 9 letras por palabra (Pulvermüller et al, 2004). Para evitar que entre palabra y palabra, el paciente pudiera desviar la mirada fuera de la pantalla, se mostró una cruz en el centro de la pantalla para que el sujeto fijara su mirada en ella (Pulvermüller et al, 2006).

En un estudio de ERPs, el tipo de equipo informático usado para el registro y análisis de los datos es de crucial importancia. Se ha utilizado los equipos de la marca Neuroscan (software STIM y SCAN) por ser los más ampliamente empleados. Las posibilidades de esta herramienta son múltiples, habiéndose aplicado a estudios de diversas funciones cognitivas tanto en sujetos sanos como en pacientes con muy diversas patologías como, demencia vascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, afasias, etc. (Bekçi et al, 2009; Lister et al, 2007; Gawel et al, 2007; Caviness et al, 2006; Basile et al, 2006; Laganaro et al, 2008b).

Un aspecto clave en el presente estudio fue el diseño de la tarea cognitiva que los sujetos tenían que realizar para la obtención de los ERPs. El software STIM 2 Complete tiene múltiples opciones para la exploración de la función cerebral, dentro de las cuales se ha utilizado la de presentación de palabras en pantalla con unas determinadas características definidas por nuestro protocolo. La duración de los estímulos fue de 500 milisegundos, con una latencia aleatoria en la frecuencia de presentación entre 1 a 2 segundos entre los estímulos. Otros investigadores han usado protocolos de estimulación con una duración de estímulo idéntica de 500 ms pero con frecuencia de presentación fija de 2 segundos (Laganaro et al, 2008). Sin embargo, otros han empleado duraciones de presentación menores de 100 ó 150 ms con una latencia en la frecuencia de presentación aleatoria entre 3,5 y 4,5 segundos. (Pulvermüller et al, 1995). En el protocolo empleado, se optó por una presentación con una duración de 500 ms justificada por la necesidad de facilitar la tarea de lectura a los pacientes afásicos crónicos permitiéndoles un mayor análisis de los estímulos presentados. La duración del estímulo primario determina e influye las características de los ERP porque puede determinar las latencias de la actividad cerebral registrada y por tanto, ser un factor principal del proceso temporal de análisis cerebral de dicho estímulo (Pulvermüller et al, 1995).

La frecuencia de presentación o tren de estímulos también influye en la variabilidad de las características de la respuesta evocada obtenida. Un aspecto importante en este protocolo de estimulación fue presentar los estímulos con distintos intervalos de tiempo para evitar la aparición en los potenciales del efecto denominado "*contingent negativity variation* (CNV)". Se ha demostrado que cuando se presentan los estímulos con una misma cadencia temporal, puede aparecer un patrón de actividad próxima al siguiente estímulo que dependería más de la frecuencia de presentación del estímulo que de sus características propias (Pulvermüller et al, 2004; Cornelissen et al, 2003; Pulvermüller et al, 1995).

La elección de una tarea de lectura fue tomada atendiendo a la mayor posibilidad de controlar las características de los estímulos visuales. Se diseñó una tarea muy simple consistente en una lectura silenciosa de palabras. El motivo de la elección de este tipo de protocolo es porque a mayor complejidad de la tarea cognitiva a realizar, se produce una respuesta evocada igualmente más compleja que dificulta la interpretación de los potenciales obtenidos (Pulvermüller et al, 2005; Pulvermüller et al, 2006), más aún cuando cabe recordar que una tarea simple de lectura de palabras supone la activación de amplias áreas de la corteza cerebral necesarias para el procesamiento acústico, fonológico y semántico del estímulo presentado (Laganaro et al, 2008b; Pulvermüller et al, 1999; Pulvermüller et al, 2005; Dobel et al 2001; Becker et al, 2007; Meinzer et al, 2004).

A la dificultad de diseñar la tarea a realizar, se sumó la dificultad de seleccionar los estímulos presentados. Se usaron un total de 300 estímulos visuales, consistentes todos ellos en palabras bisílabas. La longitud de las palabras fue entre 4 y 9 letras y su longitud total en pantalla nunca debía superar los 10 cm para que el sujeto no tuviera que desviar la cabeza o mover los ojos para leerla (Pulvermüller et al, 2006), como ya se ha comentado. El total de palabras, se dividió en 3 subcategorías: 100 sustantivos, 100 verbos y 100 adjetivos. Todas las palabras debían tener una alta frecuencia de uso por un doble motivo: disminuir la influencia de la escolaridad donde un sujeto pueda tener un mayor conocimiento de léxico por una mayor formación, siendo éste un aspecto importante ya que, como se ha comentado, se encontraron diferencias significativas en esta variable entre el grupo de sujetos controles sanos con respecto al grupo de afásicos. Por otra parte, con una mayor frecuencia de uso se facilita la tarea de lectura a todos los sujetos y particularmente a los pacientes afásicos, que por su patología, presentan mayor dificultad para el acceso a vocablos con menor frecuencia de uso. A mayor frecuencia de uso de una palabra, la actividad cerebral evocada

es menor en concordancia con la hipótesis de que es necesaria una menor activación cerebral ante estímulos más habituales que antes estímulos menos frecuentes (Pulvermüller et al, 2004; Pulvermüller et al, 1995).

Se considera una frecuencia de uso alta aquella que es igual o mayor a 20 por millón. Para calcular la frecuencia de uso de cada una de las palabras, se usó un programa de búsqueda de variables lexicales en español (frecuencia, imaginabilidad, número de sílabas, etc.) llamado BuscaPalabras. (Colin et al, 2005) Mediante este software, se aseguró que la frecuencia de uso de todas las palabras del protocolo fuera mayor de 20.

Para elegir dentro de la categoría sustantivos o verbos, las palabras que mejor representaban su categoría, se realizaron 60 cuestionarios a universitarios a los que se le presentaron una lista de 130 nombres concretos y 130 verbos que se referían a acciones. Cada uno de ellos debía ser clasificado en una escala de 1 a 5 (1 el sustantivo representa muy claramente un objeto o una escena, 5 el sustantivo no representa claramente un objeto o una escena o bien 1, el verbo representa claramente una acción que puedo realizar o 5, el verbo no representa una acción que puedo realizar). Tras analizar todos los cuestionarios, se eligieron los 100 sustantivos con puntuaciones más altas en representación de objetos y los 100 verbos con puntuaciones más altas en la representación de acciones. En el caso de los adjetivos, estos se eligieron sin usar cuestionarios pero usando una lista con alta frecuencia de uso.

Para el procesamiento de una señal sensorial o la elaboración de un patrón motor, se necesita la activación de varias áreas cerebrales. Cada una de estas áreas tendrá una representación determinada en los ERPs, por tanto, la respuesta evocada dependerá por un lado del tipo de estímulo presentado (den Keyer et al, 1985; Pulvermüller et al, 2008) y

por otra parte de todos aquellos factores individuales que puedan modificar la actividad cerebral, lo que implica una variabilidad importante en las respuestas evocadas producidas por un mismo estímulo. En este caso particular, dentro de los factores que pueden participar en la actividad evocada (algunos de ellos ya comentados anteriormente), se pueden destacar la lengua nativa del sujeto, la selección de las palabras objeto de la tarea y sus características gramaticales, la duración del estímulo, la frecuencia de presentación de la tarea, y la frecuencia de uso de los estímulos presentados.

Aunque el lenguaje es universal, la forma de expresarlo verbalmente no, de forma que no es posible comparar ERPs obtenidos en diferentes lenguas aunque sí se puedan describir características comunes entre ellos. (Pulvermüller et al, 1995; Pulvermüller et al, 2008; Enderby et al, 1994; Laska et al, 2001) No se ha localizado ningún estudio en el que se hayan obtenido los ERPs en lengua castellana en un protocolo similar al del presente trabajo lo que supone también un aspecto novedoso del mismo.

En este protocolo también se contempló una condición para evitar la fatiga y facilitar la atención de los sujetos. Dado que el grupo de pacientes afásicos podía padecer junto a este déficit del lenguaje deterioros en otras áreas cognitivas, la tarea de la presentación de palabras en la pantalla se dividió en bloques que facilitaran la lectura continua de las palabras. De este modo, el total de estímulos visuales se dividió en 3 partes de unos 7 minutos de duración, permitiendo un descanso entre cada una de esas partes.

5.1.3. Análisis posterior para la obtención de los ERPs y de la cartografía cerebral

Posteriormente, se utilizó el software SCAN para procesar y analizar señales de electroencefalografía y ERPs obteniéndose las

épocas correspondientes a cada estímulo. En total se analizaron 1200 épocas en las 4 evaluaciones realizadas a cada sujeto del estudio (300 estímulos por evaluación). Siguiendo estudios previos, las épocas se definieron desde los 100 ms previos a la presentación del estímulo, que se consideraba actividad basal, y hasta los 1000 ms posteriores a su presentación para definir la actividad cerebral registrada. Igualmente se ajustó la línea de base de todas las épocas en el periodo de los 100 ms previos al estímulo (Cornelissen et al, 2003; Pulvermüller et al, 2006; Laganaro et al, 2008b, Indefrey et al, 2004, Levelt, 2002, Salmelin et al, 1994).

Una vez realizado este proceso, se procedió a la selección de las épocas, dependiendo de la presencia de artefactos en ellas. A pesar de que la relación señal-ruido se haya optimizado, el registro puede verse artefactuado por señales fisiológicas del propio sujeto u otras fuentes externas a él, como cambios de postura o movimientos de cuello o cabeza. Tanto el registro de movimientos oculares como el electrocardiograma (ECG), se registran mediante electrodos situados cerca de los órganos de origen para comprobar si afectan o no al registro de ERPs (Picton et al 1995; Ford et al, 2004). La señal también puede verse artefactuada por instalaciones insuficientemente aisladas de la red eléctrica, o de cualquier otra fuente electromagnética. Para remediarlo usamos una conexión funcional a tierra por medio de electrodos colocados en los lóbulos de las orejas y como ya se ha comentado, los estudios se realizaron en una cámara Faraday.

No obstante, es frecuente encontrar épocas con artefactos que puedan alterar los resultados. Para corregir este problema, hay varios métodos de realización del filtraje de señales (Ford et al, 2004). En primer lugar se puede comprobar la presencia de artefactos en las épocas mediante una inspección visual, rechazando las que no sean adecuadas para su estudio. Otra estrategia consiste en usar una opción

automática de filtraje en la que muchos ruidos pueden separarse de la señal útil por aparecer en una banda de frecuencias diferente a la de la señal de interés (Ford et al, 2004). Los filtros permiten el paso de ciertas frecuencias y el bloqueo de otras, utilizándose habitualmente diversos tipos de filtros: los filtros pasa-altos, los filtros pasa-bajos y los filtros *notch* (muesca) (Ford et al, 2004). En nuestro caso, y después de haber realizado varias pruebas, para corregir los posibles artefactos se ha preferido usar la visualización manual de todas las épocas sin necesidad de usar otros filtros por no presentar las señales excesivos artefactos y considerando la modificación en las características de los ERPs tras la aplicación de esos filtros. Este procedimiento ha sido utilizado por investigadores destacados en el estudio del lenguaje mediante ERPs (Pulvermuller et al, 1999; Picton et al, 1995; Picton et al 2000).

Después de la exclusión de las épocas artefactuadas, el número de épocas medio estudiado en cada evaluación y paciente fue de 171 con un rango entre 120 y 195. Al partir de un número elevado de épocas por evaluación (300) se han podido rechazar todas aquellas que presentaran artefactos evidentes y posibles artefactos más dudosos. En otros estudios con protocolos similares, el porcentaje de épocas aceptadas ha sido casi un 15-20% menor que en nuestro caso (Pulvermüller et al, 2005, Laganaro et al, 2008b).

De todos los electrodos registrados, se seleccionaron para su presentación los ERPs obtenidos en: CZ, que refleja la actividad en el vértex; T5 que refleja la actividad temporal posterior izquierda; O1 que refleja la actividad occipital izquierda; y C4 que refleja la actividad parietal derecha.

Los electrodos CZ y T5 fueron seleccionados además porque mostraron la mayor amplitud en las ondas registradas. El electrodo CZ constituye un buen referente de la participación de áreas corticales centrales y anteriores en el procesamiento de la información presentada.

Por otra parte, el electrodo T5 presentaba también un interés especial ya que recoge información de la corteza temporal posterior la cual es un área clave en el estudio del lenguaje y concretamente en el procesamiento de la semántica de las palabras (Bentin et al, 1999).

El electrodo O1 fue seleccionado atendiendo a la naturaleza visual de la tarea planteada, que aconsejaba valorar la actividad de la corteza occipital y por tanto de las características neurofisiológicas del procesamiento sensorial. Se planteó también la necesidad de comprobar la posible participación del hemisferio derecho en los procesos de reorganización cortical tras la aplicación de los tratamientos farmacológicos y logopédicos a los pacientes. Su importancia deriva del hecho de que existe cada vez una mayor evidencia de un incremento en la actividad del hemisferio no especializado en tareas del lenguaje para compensar los déficits tras una lesión en el hemisferio especializado en esas tareas. Por ello, el electrodo C4 ha sido elegido por ser el que más amplitud presentaba de todos los electrodos en el hemisferio cerebral derecho, considerando además que todos los pacientes y sujetos controles sanos eran diestros (Pulvermüller et al, 2005; Pulvermüller et al, 2004; Meinzer et al, 2004; Musso et al, 1999; Moore et al, 1984; Moore et al, 1986).

Dentro de cada uno de los electrodos, se analizaron las latencias y amplitudes más características de la actividad cerebral registrada. Con respecto a las amplitudes estudiadas, las mayores encontradas fueron P1N1 (onda positiva o negativa), con una ventana temporal entre 110 ms y 180 ms en los electrodos CZ (P1), T5 (N1), C4 (P1) y O1 (N1); P2 (onda positiva) con una ventana temporal entre 200 y 300 ms , en los electrodos T5 y O1; y N2 (onda negativa) con una ventana temporal entre 350 y 550 ms en los electrodos CZ, T5, C4 y O1.

Otros estudios han definido una serie de ventanas temporales en función de los picos característicos que encontraban en los sujetos de sus

protocolos ya que como se ha comentado, este aspecto está influenciado por el tipo de paciente, protocolo usado y lengua materna de los pacientes, entre otras características.

De los investigadores que más han estudiado aspectos neurofisiológicos del procesamiento cerebral del lenguaje, destaca Friedmann Pulvermüller. Tiene numerosos trabajos de investigación publicados donde la mayoría de las latencias de los ERPs estudiadas coinciden con las que nosotros hemos analizado. Estos estudios presentaron una metodología muy similar al nuestro (visualización de palabras con una duración determinada e intervalo entre los estímulos variables) (Pulvermüller et al, 1999; Pulvermüller et al, 2004; Pulvermüller et al, 2005).

Otros autores que han estudiado igualmente el procesamiento del lenguaje han definido sus ERPs característicos, coincidiendo en algunos casos con los ya descritos.

Laganaro et al 2008b, estudia la normalización y el incremento de patrones de potenciales evocados anormales acompañantes a la recuperación de la afasia postaguda definiendo ondas con latencias comprendidas entre 0-300 ms, 200-400 ms y 300-600 ms, en tareas relacionadas con la presentación de palabras y, a diferencia de nuestro estudio, también presentaba imágenes. Bentin et al, 1999 analizan los potenciales evocados y estudian ondas con latencias similares a las de nuestro estudio N200, N400 y P600 realizando una tarea de lectura de palabras, pero también presentaron símbolos y figuras.

Hay varios estudios que proponen que el procesamiento léxico de las palabras puede tener lugar en los primeros 300-500 milisegundos posteriores a la presentación del estímulo (Marslen-Wilson et al, 1975; Marslen-Wilson et al, 1987; Mohr et al, 2002)

Marslen-Wilson comprobó que cuando a un sujeto se le presenta una secuencia verbal y se le pedía que la repitiera, éste a los 300 milisegundos ya podía comenzar a realizar la acción, sugiriendo un procesamiento inicial extremadamente rápido (150-200 milisegundos) por tanto, es necesario que haya un procesamiento psicolingüístico antes de ese lapso de tiempo apoyando la hipótesis del procesamiento temprano. (Marslen-Wilson et al, 1975). Estas latencias igualmente estaban influenciadas por el contexto tanto semántico como sintáctico, demostrando que el procesamiento de los diferentes tipos de información lingüística están muy cercanos unos a otros (Marslen-Wilson et al, 1975; Pulvermüller et al, 2006; Moss et al, 1997)

Por tanto, al haber una evidencia fuerte de que a latencias cortas se puede estudiar la información del acceso y procesamiento psicolingüístico en el estudio con potenciales de palabras oídas o leídas, se llega a la conclusión de que cualquier tipo de estímulo que provoque un acceso psicolingüístico debe ser estudiado preferentemente en latencias menores de 600 ms (Pulvermüller et al, 2006). Por este motivo, en este protocolo, que ha consistido en una tarea de lectura silenciosa de palabras, se han analizado las características neurofisiológicas de los ERPs durante los 600 ms posteriores a la presentación del estímulo.

5.2. Estudio doble ciego, aleatorizado y con placebo del efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: evaluación neurocognitiva y caracterización neurofisiológica

Se comentan y discuten en primer lugar los resultados en relación con la evaluación neurocognitiva de la afasia y, en segundo lugar, los correspondientes a la caracterización neurofisiológica mediante el estudio de los potenciales relacionados con eventos.

5.2.1 Efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: evaluación neurocognitiva de su eficacia a través de la Western Aphasia Battery

Como ya se ha destacado anteriormente, una de las primeras conclusiones del presente trabajo ha sido la eficacia de la memantina en el tratamiento de los pacientes afásicos crónicos pos-ictus. De hecho, se observó una mejoría significativa en el WABCA en el grupo de memantina en todas las evaluaciones realizadas comparado con el grupo placebo, cuya mejoría comenzó a partir de la semana 18 cuando se realiza la REGIA, con un efecto a largo plazo en el valor de este cociente en ambos grupos.

El valor del WABCA se calculó a partir de la suma de los subtest de habla espontánea (fluencia y contenido de información), comprensión auditiva, repetición y nominación, reflejando una medida global de la severidad de la afasia (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al, 2005; Meinzer et al, 2008; Barthel et al, 2008; Maher et al, 2006; Szaflarski et al, 2008; Pulvermüller et al, 2008; Richter et al 2008; Small et al, 2004; Kessler et al, 2001; Walker-Batson et al, 2001; Berthier et al, 2006). La mejoría fue definida por un aumento de los valores del WAB en más de 5 puntos de su rango (Wilkinson et al, 2007; van Dick et al, 2006).

La comparacion intragrupos del valor del WABCA en las 4 evaluaciones realizadas, mostró una mejoría clínica de la afasia tanto en el grupo de memantina como en el grupo de placebo. Sin embargo, la mejoría en los valores del WABCA fue 2 veces mayor en el grupo de memantina con respecto al grupo de placebo.

El grupo de pacientes afásicos crónicos que recibió memantina mostró una mejoría de la gravedad de la afasia medida mediante el WABCA de 8,95 puntos diferenciales entre la última y la primera

evaluación (E1: 67,18; E4: 76,13). Esta mejoría fue estadísticamente significativa en la comparación entre la evaluación basal y la semana 16 (dosis estable de memantina), entre la semana 16 y 18 (dosis estable de memantina versus dosis estable de memantina más REGIA) y 2 semanas después de la suspensión de la REGIA pero manteniendo la terapia farmacológica con memantina, indicando una estabilidad en la mejoría de la afasia.

En el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibió placebo el comportamiento del WABCA fue distinto. La mejoría total de este índice fue menor que la encontrada en el grupo de memantina (4,3 puntos diferenciales (E1: 65,87; E4: 70,17)). No se observó mejoría estadísticamente significativa entre la evaluación basal y la semana 16 (dosis placebo). Sin embargo, sí se produjo mejoría estadísticamente significativa en la mejoría del WABCA entre las semanas 16 y 18 (placebo versus placebo más REGIA), y entre la semana 20 y 18, manteniéndose la mejoría tras la finalización de la REGIA, demostrando la utilidad de la REGIA por sí sola en la rehabilitación de la afasia.

La comparación intergrupos entre la evaluación basal y la valoración previa a la REGIA (semana 16) demostró una mejoría estadísticamente significativa en el WABCA en el grupo memantina, reflejando el efecto de la memantina sólo, sin presentarse cambios en el grupo que recibió placebo. Ambos grupos mostraron resultados positivos en la severidad global de la afasia con una mejoría significativa intergrupos en el WABCA tras las dos semanas de REGIA (semanas 16 versus semana 18), y también se observó una diferencia significativa intergrupos cuando se comparó la mejoría entre las semanas 16 y 18 (antes y después de la REGIA), indicando que el efecto de REGIA fue más fuerte en el grupo de memantina comparado con el grupo placebo. Las mejorías en el WABCA permanecieron estables durante dos semanas

después de REGIA (semanas 18 versus 20) en ambos grupos de tratamiento.

Estos resultados obtenidos con el WABCA han puesto de manifiesto por un lado, la mejoría significativa de la severidad de la afasia sólo con memantina. Por otro, se ha encontrado igualmente una mejoría de la afasia sólo con REGIA, y por último una mejoría en mayor grado con el tratamiento combinado con memantina y REGIA comparado con sus efectos cuando se aplicaban separadamente. Estos resultados a partir del WABCA son coincidentes con los obtenidos en nuestro estudio a partir de los ERPs.

Los efectos positivos de la terapia con fármacos en la afasia crónica postictus han sido descritos en una serie de estudios previos (Berthier, 2005; Pulvermüller y Berthier, 2008; Small et al, 2004). Los efectos adicionales de los beneficios establecidos de la terapia de rehabilitación del lenguaje y el tratamiento con fármacos han sido sugeridos en estudios previos con piracetam (Kessler et al, 2001) y anfetaminas (Walker-Batson et al, 2001), en la afasia crónica postictus subaguda y con donepezilo en afasia crónica postictus (Berthier et al, 2006). Este último estudio confirma, en consistencia con nuestro trabajo de investigación, los beneficios en un grupo sometido a terapia de rehabilitación del lenguaje y terapia farmacológica, comparado con terapia de rehabilitación del lenguaje y placebo.

Los resultados de nuestro estudio sugieren un efecto sinérgico de la memantina junto con el entrenamiento intensivo que se manifestó en la diferencia de rendimiento obtenido en el WABCA entre las semanas 16 y 18. Como ya se comentó previamente, Pulvermüller ya había confirmado que los pacientes con afasia crónica postictus habían mejorado su lenguaje significativamente, tras un período de dos semanas de terapia del lenguaje (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al, 2005; Meinzer et al, 2008; Barthel et al, 2008; Maher et al, 2006;

Szaflarski et al, 2008; Pulvermüller y Berthier, 2008; Richter et al 2008). La posible explicación sobre el porqué la memantina en suma a su propio efecto beneficioso (semana 16), permitiría una amplificación de los efectos del aprendizaje provocada por REGIA (semana 18), podría ser que la memantina aumentara la plasticidad neuronal dependiente de la experiencia provocada por la REGIA (Pulvermüller y Berthier, 2008). Este efecto significativo podría estar relacionado con el papel de la transmisión sináptica glutamatérgica en el proceso de aprendizaje y memoria (Karbe et al, 1998). Aunque es ampliamente aceptado que la activación del receptor NMDA de forma fásica es necesaria para la plasticidad sináptica en relación al aprendizaje, la actividad tónica anormal antes o después de la sinapsis bajo condiciones patológicas (p. ej. infarto, epilepsia postinfarto) reduce tal correlación y, por tanto, actúa contra el aprendizaje a nivel celular (Parsons et al, 2007; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Kim et al, 2008). El tratamiento con memantina podría reajustar la actividad neuronal a un nivel fisiológico, actuando posiblemente en un rango de déficits cognitivos (despertares, atención, lenguaje, y memoria) (Parsons et al, 2007). Aunque este mecanismo podría subyacer en el aumento de los efectos de REGIA por la memantina, también es posible que la memantina ejerza su función por la mejoría de la modulación de las redes neuronales supervivientes (Berthier et al, 2009).

Por tanto, se puede postular que la terapia de rehabilitación del lenguaje en la afasia crónica postictus puede optimizarse mediante el tratamiento con memantina combinado con REGIA. Además, los efectos beneficiosos de la memantina y REGIA en la severidad de la afasia parece que se mantienen a largo plazo, siendo otro punto a favor para el tratamiento combinado (Berthier et al, 2009; Barbancho et al, 2009).

5.2.2. Estudio en sujetos sanos y en pacientes afásicos crónicos post-ictus de la caracterización neurofisiológica mediante ERPs en una tarea de lectura silenciosa de palabras

La técnica de los ERPs empleada en nuestro estudio, nos ha permitido caracterizar el procesamiento cerebral del lenguaje tanto en sujetos sanos como en pacientes afásicos.

En el grupo de controles sanos del presente trabajo de investigación se realizó una evaluación neurofisiológica en la que se caracterizaron las latencias y amplitudes de los ERPs obtenidos a partir de una tarea léxico-semántica. El estudio del gran promedio correspondiente al conjunto de los sujetos sanos mostró que los ERPs más característicos encontrados se obtuvieron, en los electrodos CZ, T5, O1 y C4 .

En el electrodo CZ se describieron dos ondas características: onda inicial positiva (P1) y una onda negativa (N2). En el electrodo T5 se describieron 3 ondas características: onda inicial negativa (N1), seguida de una onda positiva (P2) y de una onda negativa (N2). En el electrodo O1 se describieron tres ondas características: onda inicial negativa (N1), seguida de una onda positiva (P2) y de una onda negativa (N2). En el electrodo C4 se describieron dos ondas características: onda inicial positiva (P1) y una onda negativa (N2). Las ondas P1 y N1 se encontraron en una latencia media aproximada de 150 ms. Las ondas P2 mostraron una latencia media próxima a los 250 ms y las ondas N2, presentaron una latencia aproximada de 400 ms.

Estos resultados concuerdan, con los mostrados por otros investigadores que han realizado estudios en controles sanos, usando protocolos de estimulación consistentes en tareas léxico-semánticas similares a la desarrollada en este trabajo de investigación.

Concretamente Pulvermüller presentó en un estudio con sujetos sanos ondas características en las latencias de 120-140 ms que podían ser negativos o positivos según la localización. También describió la latencia de 200-230 y 280-310 ms, coincidiendo con nuestros resultados. Igualmente encontró algunos otros picos característicos que describió en latencias entre los 60 y 90 ms y otro en latencias de 500-800ms (Pulvermüller et al, 1999). En 2004, estudia los correlatos neurofisiológicos de palabras y pseudopalabras en afásicos bien recuperados tras un infarto en hemisferio cerebral derecho, encontrando 3 ventanas temporales características: 160-320 (early window), 320-500 (middle window) y 720-900 (late window) (Pulvermüller et al, 2004). En 2005, estudia la reorganización del lenguaje que se produce en ambos hemisferios en pacientes afásicos crónicos. Analiza las latencias de 250-300ms y 350-500 estudiando en ellas los procesos neurofisiológicos tempranos y tardíos que se producen en esta patología (Pulvermüller et al, 2005).

Dobel presentó en un estudio con afásicos y controles sanos latencias tempranas en 120 ms y con otros picos entre 300 y 500 ms, también coincidentes con los resultados obtenidos en nuestro estudio en el grupo de controles sanos (Dobel et al, 2001).

Las latencias de los ERPs descritos de estos estudios coinciden con las latencias que en el presente trabajo se han denominado P1N1 (110-180 ms), P2 (200-300 ms) y N2 (350-550 ms).

El procesamiento cerebral que podría estar relacionado con estas latencias es variado. En primer lugar, se ha descrito que la latencia negativa alrededor de 200 ms (N200) correspondería con un bajo nivel de procesamiento del lenguaje que no es afectado por el componente fonológico (Bentin, 1989; Bentin et al, 1995 Hillyard et al, 1983; Kutas et al, 1988). Si el componente es positivo (P200) se relacionaría más con las bases neuronales de la atención involuntaria, aunque esta onda no ha

sido relacionada con procesamiento específicos del lenguaje (Pulvermüller et al, 2001; Pulvermüller et al, 2005). Sin embargo, sí parece claro que la información principal sobre las palabras que el paciente está recibiendo y su contexto es procesado en los primeros 200 milisegundos posteriores a la aplicación del estímulo (Marslen-Wilson et al, 1975; Marslen-Wilson et al, 1987; Mohr et al, 2002). La onda negativa en la latencia cercana a los 400 ms (N400) se describía cuando el sujeto percibía una anomalía semántica pero no cuando se le mostraba una anomalía sintáctica, siendo evidenciada en pacientes afásicos y pruebas donde se presentaban errores fonológicos, caras o imágenes (Kutas et al, 1983; Revonsuo et al, 1996; Kutas et al 1989; Bentin et al, 1995; Barret et al, 1989; Bobes et al 1994; Olivares et al, 1994; Nigam et al 1992).

Otro paradigma clásico era el de la onda P600 relacionada con las alteraciones sintácticas (Osterhout et al, 1992; Osterhout et al, 1994), no descrita en nuestro estudio por tratarse de una tarea de lectura de palabras, sin procesamiento de elementos sintácticos.

Sin embargo, en algunos estudios que examinaron los ERPs recogidos tras la exposición de sentencias habladas con y sin errores semánticos (significado incorrecto), errores morfológicos (tiempo verbal incorrecto) o sintáctica errónea (estructura de la frase alterada), algunos sujetos mostraban una P600 y otros mostraban una N400, lo cual indica que puede haber diferentes organizaciones interindividuales del lenguaje, apoyando de esta forma la idea de que la distinción entre sintaxis y semántica aún no es clara (Friederici et al, 1993; de Rösler et al, 1993; Osterhout, et al 1992; Osterhout et al, 199 Carr et al, 1985; Coltheart, 1985; McClelland et al, 1981; Seidenberg et al, 1989; Jared et al, 1997) ya que actualmente se cree que el procesamiento del lenguaje no se produce en cascada como indicaban las teorías clásicas que diferenciaban claramente entre procesamiento secuencial de análisis visual o auditivo, fonológico, lexical, semántico y sintáctico, sino que en la actualidad se

postula que el procesamiento del lenguaje se realiza de forma paralela e interactiva. Los estímulos visuales o auditivos son procesados en paralelo en todos los niveles y diferentes palabras son representadas por diferentes patrones de actividad en una red neural (Carr et al, 1985; Coltheart, 1985; McClelland et al, 1981; Seidenberg et al, 1989; Jared et al, 1991).

En nuestro estudio, también hemos evidenciado que la onda descrita como N2, que coincide en latencia con la N400, no estaba relacionada con anomalías semánticas pero sí aparece como una onda característica del procesamiento cerebral del lenguaje tanto en sujetos sanos como en afásicos.

De igual manera que se han caracterizado los ERPs en los sujetos controles sanos se han caracterizado en los pacientes afásicos. Analizando el tipo de afasia, su severidad, la etiología y la localización lesional, el conjunto de pacientes afásicos crónicos postictus presentaban una distribución representativa tanto de la prevalencia del tipo de afasia como de la localización cerebral en este tipo de patología (Kertesz, 1997; Hillis, 2007; Basso, 2005; Robey, 1998).

Como ya se ha señalado, nuestro trabajo de investigación es el primero que ha realizado un seguimiento tan extenso (20 semanas y 4 evaluaciones neurofisiológicas) de un grupo numeroso de pacientes afectados de afasia crónica postictus. Otros trabajos han presentado una menor duración del estudio y una muestra más reducida de pacientes o bien no presentaban un grupo de controles sanos (Pulvermüller et al, 1999; Pulvermüller et al, 2005; Meinzer et al, 2004; Becker et al, 2007; Laganaro et al, 2008b; Pulvermüller et al, 2004; Pulvermüller et al, 2005; Laganaro et al, 2008a).

En las 4 evaluaciones neurofisiológicas de los pacientes afásicos, se realizó el mismo protocolo para la obtención de los ERPs. La morfología de las ondas que caracterizaron a los ERPs de los pacientes

afásicos fueron muy similares a las obtenidas en los controles sanos. De hecho, se pudieron describir igualmente las ondas P1N1, P2 y N2, ya descritas para los sujetos sanos, utilizando las mismas ventanas temporales para su valoración.

Los electrodos caracterizados en el grupo de pacientes afásicos crónicos fueron también los mismos descritos previamente: electrodo CZ (onda inicial positiva (P1) y una onda negativa (N2)); electrodo T5 (onda inicial negativa (N1), onda positiva (P2) y onda negativa (N2)); electrodo O1 (onda inicial negativa (N1), onda positiva (P2) y onda negativa (N2)); electrodo C4 (onda inicial positiva (P1) y negativa (N2)).

Igualmente, las latencias a las que se encontraron estas ondas, presentaron mínimas diferencias con las mostradas por los controles sanos: las ondas P1 y N1 presentaron una latencia alrededor de los 150 ms. Las ondas P2 mostraron una latencia cercana a los 250 ms y las ondas N2, presentaron una latencia sobre los 400 ms.

El estudio comparativo de los ERPs obtenidos en la evaluación basal entre los sujetos controles sanos y los 28 pacientes afásicos crónicos mostró diferencias significativas entre ambos grupos en todos los electrodos estudiados, observándose en general una mayor amplitud de los ERPs de los sujetos afásicos en comparación con los controles sanos, con mínimas diferencias en las latencias observadas en los electrodos T5, C4 y O1.

De las 3 ondas características, las que mostraron mayores diferencias estadísticas fueron P1N1 (que se relaciona especialmente con el procesamiento temprano del lenguaje) junto con la N2 en todos los electrodos estudiados y en la latencia P2 en los electrodos T5 y O1. En todos los casos, la amplitud de las ondas fue mayor en el grupo de los afásicos crónicos, excepto en la onda N1 del electrodo T5 y O1 donde la amplitud fue mayor en el grupo de controles sanos. Esta diferencia podría

ser característica de los afásicos, no habiendo sido descrita hasta ahora y pudiendo relacionarse con la importancia del área temporal posterior en el procesamiento del lenguaje.

Otros autores han realizado estudios, que presentaban protocolos de estimulación diferentes o con un número menor de pacientes, donde al comparar grupos de sujetos sanos con pacientes afásicos se encuentran diferencias entre la amplitud en los ERPs en los pacientes afásicos en comparación con los controles sanos (Laganaro et al, 2008b; Pulvermüller et al, 2004; Laganaro et al, 2008a; Dobel et al, 2001).

La mayor amplitud de las ondas registradas en los sujetos afásicos con respecto a los controles sanos, podría estar relacionada con un doble mecanismo: la actividad excesiva de la neurotransmisión glutamatérgica y/o la necesidad de los sujetos afásicos de activar de forma más importante los sistemas neuronales en la tarea planteada precisamente por su déficit del lenguaje (Goertelmeyer et al, 1993; Pantev et al, 1993; Ditzler, 1991; Winblad et al, 1999; Reisberg et al, 2003; Peskind et al, 2006, Berthier et al, 2009; Lara et al, 2003; Barbancho et al, 2009; Barbancho et al, 2008).

El glutamato es el principal aminoácido excitador del cerebro estando presente en el 70% de las sinapsis excitadoras, siendo fundamental en el aprendizaje, percepción primaria, memoria y cognición (Gu et al, 2002; Danysz et al, 2000).

Se ha demostrado que al igual que en las demencias y otras patologías cerebrales, tras un ictus se produce una alteración en los niveles de glutamato, presentando concentraciones por encima de sus niveles fisiológicos. Esta alteración de forma crónica, como ocurría en nuestro grupo de pacientes, puede producir disfunción y muerte neuronal a través del proceso llamado excitotoxicidad (Danysz et al, 2000) por

sobreactivación de los receptores NMDA (Molinuevo et al, 2004; Collingridge et al, 1987)

Esta sobreactivación de receptores podría traducirse en un aumento de la amplitud de los potenciales evocados del grupo de pacientes afásicos crónicos en comparación con el grupo de controles sanos en todas las localizaciones cerebrales (Collingridge et al, 1987; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Wilck et al, 2002; Lara et al, 2003; Lara et al, 2007).

Estos datos nos permiten exponer la hipótesis en la que el fenómeno de la excitotoxicidad puede tener su representación en los ERPs produciendo un aumento de la amplitud tanto media como máxima alterando en menor medida las latencias de los mismos.

Comparando estos resultados con otros estudios previos, debemos puntualizar que al haber muy pocos trabajos similares al nuestro, sólo podemos extrapolar y comparar algunos datos. En concreto, los referidos a las evaluaciones basal (sin tratamiento) donde se demuestra que los pacientes con afasia crónica postictus presentan un aumento de la amplitud de los ERPs característicos en las tareas léxico-semánticas de forma similar a lo encontrado en nuestros resultados (Laganaro et al, 2008b; Pulvermüller et al, 2005).

El estudio comparativo de los ERPs obtenidos en la evaluación basal entre los 14 pacientes afásicos crónicos que recibirían memantina y los 14 pacientes afásicos crónicos que recibirían placebo mostró mínimas diferencias significativas sólo presentes en la latencia de la onda N2 en los electrodos T5 y O1 siendo en ambos casos algo mayor para el grupo de placebo (aproximadamente 40 ms), hallazgo que hemos considerado no relevante.

La ausencia de significación estadística en el valor de las amplitudes de las ondas, demuestra que ambos grupos de pacientes afásicos crónicos eran muy similares y comparables en las características de los ERPs basales al igual que lo eran en la mayoría de las variables sociodemográficas.

De esta forma, se demuestra cómo las técnicas de ERPs y el protocolo de lectura silenciosa de palabras que hemos implementado en nuestro trabajo de investigación constituyen una herramienta muy útil ya que permiten por un lado caracterizar los patrones de activación cortical propios de los sujetos sanos y de los pacientes aquejados de afasia crónica postictus encontrando las diferencias presentes entre ellos, y por otra parte, como se comentará más adelante, realizar un seguimiento de la evolución natural de la enfermedad y/o de la eficacia de las terapias que se aplican bien farmacológicas, bien rehabilitadoras o la suma de ambas.

5.2.3. Normalización de las características de los ERPs en los pacientes afásicos tras la administración de memantina. Comparación con los ERPs de los sujetos sanos

En el estudio comparativo de los ERPs obtenidos en la evaluación basal de los sujetos controles sanos y la segunda evaluación (semana 16) del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos, la dosis estable de memantina produjo una disminución generalizada en la amplitud de todas las ondas registradas. Esa disminución de amplitud supuso que los ERPs de los pacientes afásicos en tratamiento con memantina se asemejaran con los ERPs obtenidos en los sujetos sanos. En el análisis estadístico, se observó como desaparecieron todas las diferencias significativas en la amplitud de las ondas positivas de todos los electrodos registrados. Igualmente se produjo la disminución en el número de diferencias significativas de la amplitud de las ondas negativas con excepción de la onda N1 obtenida en O1 y T5 cuya amplitud, como ya se ha comentado

previamente, era mayor en los controles sanos y se ha sugerido como un posible indicador específico del deterioro del lenguaje. Las diferencias en las latencias fueron mínimas y, de nuevo, consideradas no relevantes.

Estos resultados se acompañaron de una mejoría clínica en los pacientes afásicos crónicos que recibieron memantina puesta de manifiesto en los valores del WABCA, junto con modificaciones en los patrones neurofisiológicos de activación cerebral observados en las cartografías cerebrales realizadas a los pacientes, asemejándose a los patrones que presentaron los controles sanos.

Esta normalización en la amplitud de los ERPs sin presentar modificaciones en los valores de las latencias, junto con la aparición de los cambios en la distribución de la actividad cerebral que se ha encontrado en nuestro trabajo de investigación son descritos por primera vez.

Algunos estudios como el de Laganaro et al (2008b), estudiaron en la fase postaguda de la afasia los posibles cambios electrofisiológicos que acompañan a la recuperación de la anomia comparándolos con sujetos controles sanos. Sin embargo, el protocolo de estimulación de este estudio fue diferente al nuestro. Se mostró una normalización en los ERPs en el periodo postagudo de la afasia, en la ventana de tiempo anterior a los 300 ms, correspondiente con el proceso de codificación del lenguaje. Como ya se ha comentado, algunos autores han demostrado que el acceso léxico y la codificación fonológica del lenguaje se producen sobre los 300 ms tras la muestra de la palabra (Indefrey et al, 2004; Cornelissen et al, 2003). Por tanto, la normalización de los ERPs en esas latencias cortas podría indicar un re-aprendizaje relativo al acceso fonológico. Sin embargo, estudiando latencias más tardías, se evidenciaron aumentos de amplitud en los ERPs tras la fase aguda de la afasia. Otros autores realizaron estudios con pacientes con más de 6 meses de evolución de la afasia. Mostraron que estos cambios podrían estar producidos por

mecanismos de compensación de otras áreas cerebrales normofuncionantes que ayudarían a paliar el déficit del área dañada (Becker et al, 2007). Se ha comprobado en sujetos diestros con daños en el hemisferio dominante izquierdo, que el hemisferio derecho se transforma en relevante para la función del lenguaje aumentando la amplitud de los potenciales previos en ese hemisferio. Esa amplificación en la activación del hemisferio derecho se acepta que contribuye a la recuperación de la afasia (Kinsbourne et al, 1998) y ha sido comprobado mediante estudios con neuroimagen (Musso et al, 1999) y lesiones cerebrales (Moore et al, 1984; Moore et al, 1986).

En el estudio comparativo de los ERPs obtenidos en la evaluación basal de los sujetos controles sanos y la segunda evaluación (semana 16) del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos que recibieron placebo, se observó una disminución generalizada en la amplitud de las ondas registradas, sin embargo, esta reducción fue menor a la observada en el grupo de memantina. En el análisis estadístico se evidenció una tendencia no significativa en las ondas positivas con una disminución generalizada en la amplitud de las mismas. Se observó igualmente una disminución en el número de diferencias significativas de la amplitud de las ondas negativas del grupo de placebo con respecto a las presentadas por el grupo de memantina, con excepción de la onda N1 obtenida en T5 y O1. Las diferencias en latencias fueron mínimas, al igual que las observadas en el grupo de memantina y fueron consideradas no relevantes. Por tanto, aunque en el grupo de pacientes que recibió placebo se produjo una disminución de la amplitud de los ERPs, al ser ésta de menor intensidad, no se puede equiparar a la normalización encontrada en el grupo de memantina ya que en esta evaluación, como además se ha comentado previamente, el grupo de pacientes que recibió placebo no mostró una mejoría en el WABCA. Estos hallazgos en la amplitud de los ERPs del grupo de placebo podría ser justificada por el llamado “efecto placebo” que será descrito posteriormente.

5.2.4 Efecto de memantina y de REGIA en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus: caracterización neurofisiológica mediante ERPs

La administración de memantina, como ya se ha señalado, produjo una mejoría clínica de la gravedad de la afasia. En el estudio comparativo de los ERPs obtenidos entre la evaluación basal y la segunda evaluación (semana 16) del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos con dosis estable de memantina, se encontraron diferencias significativas en las amplitudes en todos los electrodos registrados, produciéndose una disminución en la amplitud de los ERPs tras la administración de memantina durante 16 semanas. Igualmente se evidenciaron mínimas diferencias significativas (menos de 10 ms) en las latencias de los electrodos CZ y T5.

Actualmente hay escasos estudios que hayan estudiado la relación entre la memantina y los ERPs. Como se ha comentado previamente, en la afasia crónica postictus, se puede producir una excesiva activación de los receptores glutamatérgicos provocando un aumento en la amplitud de los ERPs (Danysz et al, 2000; Collingridge et al, 1987; Parton et al, 2005; Orgogozo et al, 2002; Wilcock et al, 2002).

La posible causa de la mejoría encontrada en el grupo de pacientes afásicos crónicos tras la administración de memantina (antagonista específico, no competitivo, de moderada-baja afinidad del receptor NMDA) se podría justificar por su mecanismo de acción, el cual consiste en el bloqueo de la activación sostenida de las concentraciones elevadas de glutamato encontradas en los pacientes afásicos, restableciendo rápidamente las condiciones normales de los canales de NMDA, favoreciendo así, tanto la activación fisiológica del glutamato (Molinuevo et al, 2004) como la plasticidad sináptica permitiendo en algunos casos el traslado de las funciones del lenguaje a las regiones homólogas derechas de forma compensatoria (Weiller, 1998; Mimura et al, 1998; Weiller et al,

1995; Buckner et al, 1996; Ohyama et al, 1996). Igualmente protege los procesos de memoria y aprendizaje (Danysz et al, 2000; Landfield et al, 1988; Thomsom et a, 1996; Baudry et al, 1991; Lynch et al, 1984).

Además, la memantina en concentraciones terapéuticas como las utilizadas en nuestro trabajo de investigación, se encuentra libre de efectos secundarios (Tanovie et al, 2006; Danysz et al, 2003) ya que presenta una moderada potencia de acción y una rápida cinética asociada de bloqueo dependiente de voltaje, por tanto, se podría plantear la justificación para su empleo como fármaco neuroprotector para los pacientes afásicos crónicos (Berthier et al, 2009), cuya utilidad para otras patologías ya ha sido demostrada en estudios clínicos sobre el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (Tanovie et al, 2006).

En el estudio comparativo de los ERPs obtenidos entre la evaluación basal y la segunda evaluación (semana 16) del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos que recibieron placebo, se observó una disminución generalizada en la amplitud de todas las ondas registradas, pero esta disminución tuvo una menor intensidad que la registrada en el mismo caso para el grupo de memantina. En el análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas en las amplitudes en todos los electrodos registrados. Igualmente se evidenciaron significaciones estadísticas en las latencias del electrodo T5 donde se produjo una reducción de la misma en la semana 16 con respecto a la evaluación basal. Estos resultados no se acompañaron de una mejoría clínica de la gravedad de la afasia de los pacientes afásicos que recibieron placebo que fue medida mediante el WABCA como ya se ha comentado previamente.

Esta disminución de la amplitud de los ERPs en el grupo que recibió placebo podría ser justificada por el conocido y descrito en la práctica médica como “efecto placebo”. Aunque tomados en su conjunto,

el grupo tratado con placebo no mostró una mejoría clínica de la gravedad de la afasia evaluada con el WABCA, cuando se observó la respuesta individual, se observó que 3 de los 14 pacientes sí fueron calificados como respondedores al mejorar de forma significativa en el WABCA. En estos pacientes, puede hablarse, por tanto de un efecto placebo, siendo este hallazgo la primera vez que se describe en relación con la evolución de pacientes no sólo con afasia sino con cualquier otra alteración del lenguaje.

Los placebos constituyen en la medicina moderna una herramienta metodológica muy potente. Son usados con la intención de imitar una intervención experimental. El uso de estas sustancias en investigación se describe desde hace varios siglos, sin embargo, en los últimos 60 años su uso ha sido más reglado (Craen et al, 1999).

Dos de las definiciones más actuales para el llamado efecto placebo se han propuesto en los últimos 15 años. La primera considera que el efecto placebo es la diferencia que se puede encontrar en los resultados de un estudio realizado entre un grupo tratado con placebo y otro que no recibe ningún tipo de tratamiento en un experimento imparcial (Goetzsche, 1994). La segunda, que se ajusta a lo descrito en este trabajo, define el efecto placebo como aquel donde expectativas individuales o culturales hacia un tratamiento contribuyen a una mejoría física o psicológica similar a las encontradas tras ese tratamiento (Andersen, 1994).

En 1955 un estudio revisó 15 ensayos clínicos controlados demostrando que la magnitud del efecto placebo en ellos fue del 35,2% (Beecher, 1955). Varias teorías postulan posibles explicaciones a su causa. Algunos estudios mostraron que las características de la personalidad de los sujetos que reciben placebo está muy relacionada con el efecto placebo, sin embargo estos hallazgos no pudieron ser replicados en otros estudios y aunque se sigue postulando esta teoría, los

rasgos típicos de la personalidad del sujeto que puede desarrollar el efecto placebo no han sido descritos (Doongaji et al, 1978). Otros lo han relacionado con condicionamientos clásicos tipo Pavlov, respuestas ante posibles expectativas e incluso algunos lo relacionan con una respuesta psicoimmunológica (Wickramasekera, 1980; Kirsch, 1997).

Por tanto, aunque no se sabe bien las causas o qué puede influir en esta situación, sí se ha demostrado que el efecto placebo existe al menos en algunos pacientes, tal y cómo se ha puesto de manifiesto en nuestro estudio.

La terapia de rehabilitación grupal intensiva de la afasia (REGIA) produjo en ambos grupos (placebo y memantina) una mejoría significativa de la afasia, asociándose a un aumento de la amplitud de los ERPs, mostrando que es una técnica útil en la recuperación de la afasia aplicada como única opción terapéutica o en combinación con farmacoterapia.

En el estudio comparativo del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos que recibieron memantina se encontraron diferencias significativas en los ERPs obtenidos entre la semana 16 (dosis estable de memantina) y la semana 18 (dosis estable de memantina más REGIA) en las amplitudes de todos los electrodos registrados, produciéndose un aumento de dichas amplitudes tras la administración de REGIA junto con memantina. Este dato coincidió con la mejoría en los valores del WABCA en todos los pacientes de este grupo: los 14 pacientes fueron respondedores a la terapia combinada. Se evidenciaron mínimas diferencias significativas (menos de 10 ms) en las latencias de la onda P1 del electrodo CZ y la onda N1 del electrodo T5.

Estos resultados sugieren un efecto paradójico en las características de los potenciales ya que la mejoría observada en la gravedad de la afasia se caracterizó tanto por disminuciones como por aumentos en la amplitud de los ERPs. Sin embargo, estas diferencias

pueden deberse a mecanismos ya sugeridos por los resultados presentados en este trabajo y en otros estudios. En el primer caso, se encontró una disminución de la amplitud de los ERPs tras el tratamiento con memantina durante 16 semanas; se sugiere un posible mecanismo de acción del fármaco empleado permitiendo la recuperación de una actividad glutamatérgica basal más fisiológica. De esta forma, se facilitaría la función cognitiva del paciente coincidiendo con la reducción en la amplitud de los ERPs (Bethier et al, 2009). En el segundo caso, el aumento de la amplitud de los ERPs tras las dos semanas de terapia intensiva con REGIA, manteniendo la dosis estable de memantina, se podría explicar por la activación de áreas cerebrales más extensas junto con una reorganización del lenguaje tras la aplicación de la terapia intensiva del mismo. (Pulvermüller et al, 2005)

En el estudio comparativo del grupo de 14 pacientes afásicos crónicos que recibieron placebo se encontraron diferencias significativas en los ERPs obtenidos en las amplitudes de todos los electrodos registrados, produciéndose un aumento en la amplitud de los ERPs tras las dos semanas de terapia intensiva con REGIA. Sin embargo, a pesar de que el comportamiento general es paralelo al del grupo de memantina, el grupo de placebo presentó una menor intensidad en ese aumento de la amplitud de los ERPs. Este dato se relaciona con la mejoría en los valores del WABCA sólo en la mitad de los pacientes del grupo placebo: 7 pacientes del grupo de placebo mejoraron tras REGIA frente a los 14 que lo hicieron en el grupo de memantina.

Estos hallazgos confirman la utilidad de la REGIA como terapia de recuperación y rehabilitación del lenguaje por sí sola induciendo una reorganización del lenguaje y la activación de áreas cerebrales más extensas (Pulvermüller et al, 2005).

La reorganización del lenguaje después de una lesión cerebral se ha convertido en un importante campo de investigación en neurociencia.

Se ha demostrado que los daños en algunas zonas cerebrales, pueden mostrar recuperación después de cierto tiempo siendo difícil distinguir entre una recuperación espontánea (que suele producirse entre los 6-12 meses tras un infarto cerebral) acompañada de una reorganización en los sistemas neuronales implicados (Pulvermüller et al, 2005; Pulvermüller et al, 2004; Laganaro et al, 2008b).

Pulvermüller et al. (2005), mostró resultados similares a los de nuestro estudio en pacientes afásicos en los que se registraron los ERPs antes y después de una terapia intensiva del lenguaje en una tarea de decisión lexical con una lectura silenciosa de palabras. Se demostró que los pacientes con afasia crónica postictus mejoraban sus funciones del lenguaje tras la terapia del lenguaje, registrándose un aumento de la actividad neurofisiológica durante el procesamiento de palabras en los dos hemisferios pero sin demostrarse mejoría en la tarea de decisión lexical ya que los pacientes seguían mostrando similar tiempo de reacción, coincidiendo este aspecto con nuestros resultados. En cambio, en nuestro estudio sí hubo mejoría clínica de la afasia en un porcentaje muy importante de los pacientes.

De esta forma, se sugiere que la base de la reorganización cortical del lenguaje se encontraría en la activación de sistemas neuronales distribuidos en ambos hemisferios que incrementarían sus interconexiones debido al uso masivo de lenguaje en la terapia intensiva, de forma que las redes neuronales se activarían con mayor facilidad e intensidad tras la terapia produciendo ese aumento de la actividad evocada (Mesulam, 1990; Pulvermüller et al, 1996; Weiller et al, 1995; Pulvermüller et al, 2005).

Es bien conocido por la literatura clínica que tanto el hemisferio izquierdo como el derecho pueden mediar el lenguaje (Berthier et al, 1991; Zaidel, 1976) y hay evidencias de que los dos hemisferios están involucrados presentando una interacción facilitadora en el procesamiento

normal del lenguaje (Mohr et al, 1994), por tanto, la contribución del hemisferio izquierdo dominante y del derecho no dominante a la reorganización del lenguaje puede ser relacionada usando el concepto de uniones transcorticales de neuronas en ambos hemisferios (Mesulam, 1990; Mesulam, 1998; Mohr et al, 1994; Pulvermüller et al, 1996). En nuestro trabajo de investigación se han encontrado aumentos significativos en la amplitud del electrodo C4 que recoge información fundamentalmente de la zona parietal derecha. Aunque no se han presentado en los resultados descritos, el aumento en la amplitud de los electrodos estuvo presente en la casi totalidad de los electrodos de registro del hemisferio derecho, confirmando su participación en los procesos de reorganización cortical relacionados con la recuperación de la función de lenguaje en los pacientes afásicos.

El aumento de actividad en los ERPs que se ha mostrado tras el tratamiento con REGIA no puede ser el resultado de una recuperación espontánea del tejido lesionado que podría esperarse en pacientes en los que ha transcurrido poco tiempo desde el infarto ya que todos los pacientes del estudio presentaban una evolución de la afasia superior al año (fase crónica). Tampoco es probable que el procesamiento del lenguaje se modificara en el lapso de tiempo del estudio por otras razones que no fueran la terapia intensiva realizada o que el cambio en la actividad se deba a un efecto de repetición ya que éste se traduciría sobre todo en atenuaciones de la actividad cerebral, es decir en disminuciones de la amplitud de las ondas (Kiefer, 2005; Pulvermüller et al, 2005).

Estos resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación y los descritos por Pulvermüller convergen con otros estudios en los que se ha valorado el efecto de terapia en pacientes con dislexia y afasia mostrando que componentes tempranos de actividad cerebral neurofisiológica pueden relacionarse con la recuperación del lenguaje (Ilvonen et al., 2003; Kujala et al., 2001, Pettigrew et al., 2005) ya que la

mejoría encontrada en la negatividad de los ERP sobre los 250-300 ms en la evaluación tras la terapia del lenguaje realizada por Pulvermüller, se podría considerar como un índice de recuperación de la afasia, como se comentará más adelante (Pulvermüller et al, 2005).

Los cambios observados en los ERPs dos semanas después de terminar la terapia con REGIA, se mantuvieron en la última evaluación en ambos grupos (placebo y memantina), indicando una estabilidad a corto-medio plazo en la respuesta de reorganización cerebral cortical producida por la terapia de rehabilitación intensiva del lenguaje sólo o combinada con farmacoterapia.

En el estudio comparativo del grupo de los ERPs de los 14 pacientes afásicos crónicos que recibieron memantina obtenidos entre la semana 18 (dosis estable de memantina y REGIA) y la semana 20 (dosis estable de memantina), prácticamente no se encontraron diferencias significativas, tan sólo se observaron en la amplitud de las ondas P1 y N2 del electrodos CZ y en la amplitud de la onda N2 del electrodo O1. De manera similar, en el grupo de pacientes tratados con placebo entre la semana 18 (placebo y REGIA) y la semana 20 (placebo), se observaron escasas diferencias significativas con reducción sólo en la amplitud de la onda N2 del electrodo O1.

Esta estabilidad encontrada en los ERPs indicaría que los efectos y cambios producidos por la REGIA en relación con la posible reorganización del lenguaje y la activación de redes neuronales podrían tener una duración más allá del tiempo de aplicación de la terapia. Para corroborar esta hipótesis se han realizado nuevas evaluaciones posteriores, cuyos resultados están siendo analizados, aunque resultados preliminares indican la persistencia en la mejoría tanto en los ERPs como en los valores del WABCA a largo plazo.

Para poder analizar y comparar la evolución de los ERPs en los dos grupos de pacientes, se realizó un estudio comparativo de la amplitud de la diferencia de medias de los ERPs obtenidos en los grupos de memantina y placebo en las cuatro evaluaciones realizadas. Como principal resultado general, se puede destacar que la diferencia de medias en la amplitud fue mayor en el grupo de memantina con respecto al grupo de placebo en todos los electrodos estudiados y en las cuatro evaluaciones realizadas, lo que ha de resaltarse considerando, como ya ha sido tratado, la mejoría clínica en la gravedad de la afasia observada en el grupo de pacientes tratados con memantina con respecto a los tratados con el placebo, atendiendo tanto a los valores del WABCA, principal medida de eficacia de este estudio, y el número de pacientes respondedores en cada grupo.

Las diferencias de medias observadas en los ERPs fueron particularmente importantes en los valores obtenidos desde el electrodo CZ. En concreto, con respecto a la evaluación basal, los cambios en la diferencia de medias de la amplitud de la onda P1 fueron significativamente mayores en el grupo de memantina con respecto al grupo de placebo en todas las visitas realizadas (semana 16 (memantina versus placebo), 18 (memantina + REGIA versus placebo + REGIA) y 20 (memantina versus placebo). Igualmente, se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la evaluación basal en la semana 18 tanto en la onda P2 del electrodo T5 como en la onda N2 del electrodo O1 y en la amplitud máxima de la onda P1 del electrodo C4. Tan sólo el grupo de placebo presentó una tendencia no significativa con mayor amplitud media en la onda P1 del electrodo C4 con respecto al grupo de memantina.

Estos datos indican que, particularmente la onda P1 del electrodo CZ ha presentado mayor sensibilidad para detectar cambios entre las evaluaciones al presentar significación estadística en todas ellas,

pudiendo ser considerada como un posible marcador de evolución de la afasia. Las ondas P2 de T5 y N2 de O1 también han mostrado una capacidad muy adecuada para caracterizar la evolución de los pacientes afásicos. Se debe resaltar que la presencia también de diferencias significativas en el electrodo C4, confirma de nuevo la participación del hemisferio derecho en los procesos de reorganización del lenguaje como se ha comentado previamente (Mesulam, 1990; Pulvermüller et al, 1996; Weiller et al, 1995; Pulvermüller et al, 2005; Berthier et al, 1991; Zaidel, 1976; Mohr et al, 1994; Mesulam, 1998).

La mayor diferencia de medias encontrada en el grupo de memantina, indica que la caracterización neurofisiológica muestra un mayor beneficio de la terapia de memantina versus placebo y de la terapia combinada de memantina+REGIA versus placebo+REGIA. Estos resultados son coincidentes con los encontrados en el análisis de los resultados del WAB, confirmando que los ERPs son una técnica válida para el estudio de la afasia y la eficacia de posibles tratamientos aplicados reforzando los resultados obtenidos por otras técnicas como el WABCA (Berthier et al, 2009).

La WAB es un test complejo que muestra una medida del índice de severidad de la afasia. En nuestro trabajo de investigación, se planteó el estudio de la posible relación entre una medida neurofisiológica de la afasia como son los ERPs y una medida cognitiva de la misma (WAB).

En el estudio comparativo entre el valor del WABCA y la amplitud de los ERPs en la totalidad de pacientes afásicos considerados como un único grupo, se encontraron correlaciones estadísticamente significativas principalmente en la semana 20, seguida de la semana 18 y la evaluación basal. El electrodo que presentó un mayor número de correlaciones significativas fue CZ, en la onda P1 y N2 en las semanas 16, 18 y 20. También se encontraron correlaciones en la onda N1, P2 y N2 en la evaluación basal, semana 18 y 20 del electrodo T5; en la onda P1 y N2

del electrodo C4 en la evaluación basal y semana 20 y en la onda N2 del electrodo O1 en la semana 20. A su vez, en las correlaciones halladas entre la diferencia de medias de la amplitud de los ERPs del grupo de pacientes afásicos crónicos y el valor del WABCA, la onda P1 del electrodo CZ ha sido la única que resultó claramente significativa. De esta forma, se demuestra como existe una relación entre las medidas neurofisiológicas mediante los ERPs y las medidas de severidad (WAB) de la afasia.

Analizando por separado los dos grupos de pacientes de nuestro estudio, en el estudio comparativo entre el valor del WABCA y la amplitud de los ERPs entre el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibió memantina y el que recibió placebo, el grupo de memantina presentó mayor número de correlaciones. El electrodo que mostró más diferencias significativas fue CZ, donde las correlaciones entre el valor del WABCA y la amplitud de los ERPs de la onda P1 y N2 fueron mayores en el grupo de memantina con respecto al grupo de placebo. Este electrodo mostró correlaciones en todas las visitas realizadas (semana 16 (memantina versus placebo), 18 (memantina + REGIA versus placebo + REGIA) y 20 (memantina versus placebo). Igualmente se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre el WABCA y los ERPs en la onda N2 del electrodo T5 en las semanas 18 y 20; en la onda P1 y N2 del electrodo C4 en la semana 20 y en la onda N2 del electrodo O1 en la semana 20.

En cambio, en el grupo de pacientes afásicos crónicos que recibió placebo, el número de correlaciones significativamente estadísticas entre el valor del WABCA y la amplitud de los ERPs fue mucho menor a las descritas en el grupo de memantina, siendo el electrodo CZ en la onda P1 en la evaluación basal y la semana 16 junto con el electrodo T5 en la onda N2 en las semanas 16 y 18 los que más correlaciones presentaron.

La importancia del hallazgo de estas correlaciones se pone aún más de manifiesto considerando que el WAB es una medida general de las capacidades para el lenguaje cuyo cociente se obtiene a partir de las puntuaciones en los subtests de lenguaje espontáneo, comprensión auditiva, repetición y denominación. Como se ha comentado previamente, el procesamiento del lenguaje en las latencias tempranas es un aspecto novedoso del que no hay muchos estudios realizados (Dobel et al, 2001; Pulvermüller 2004; Marslen-Wilson et al, 1975; Marslen-Wilson et al, 1987; Mohr et al, 2002; Pulvermüller et al, 2005) y en el que hay que seguir profundizando. En la revisión bibliográfica realizada, sólo se ha encontrado en una ocasión correlaciones entre los ERPs y un test de lenguaje específico de comprensión verbal y no general como es el WAB (Pulvermüller et al, 2005) en un estudio previo realizado con el fin de estudiar la posible reorganización del lenguaje en los dos hemisferios en pacientes con afasia crónica postictus. Presentó un protocolo de estimulación con una terapia intensiva del lenguaje y registro de ERPs similar al nuestro. Demostró que los test neurofisiológicos se asociaban en sus valores con mejorías en la comprensión del lenguaje así como una reorganización del procesamiento del mismo, presentando evidencias de cambio en ambos hemisferios (Pulvermüller et al, 2005). Los pacientes fueron evaluados mediante técnicas neurofisiológicas usando ERPs y medidas cognitivas con el Token test que mide la comprensión verbal (De Renzi et al, 1962; De Renzi et al, 1978). Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la mejoría de los pacientes descrita por los resultados del test cognitivo previo y posterior a la terapia y los ERPs registrados principalmente en las latencias tempranas de 250-300 ms (Pulvermüller et al, 2005).

Aunque es necesario un mayor estudio, en nuestro trabajo se ha puesto de manifiesto que el electrodo CZ podría ser un marcador útil en la evolución de la afasia. Este electrodo ha sido el que más significaciones ha presentado en la diferencia de medias de la amplitud de los ERPs.

Además, como se ha mostrado en este apartado, el electrodo CZ también ha sido el que más correlaciones ha presentado en la comparación del WABCA con las amplitudes de los ERPs y en la comparación del WABCA con la diferencia de medias de las amplitudes de los ERPs, fundamentalmente en latencias cortas.

La novedad de nuestro estudio radica en varias de las características expuestas anteriormente. No había estudios previos que mostraran la eficacia de la memantina en el tratamiento de pacientes afásicos crónicos post-ictus ni su potenciación con la aplicación conjunta con la REGIA, una técnica de rehabilitación cuya eficacia se encuentra ya avalada por diversos estudios publicados pero con un uso aún muy poco extendido. Igualmente, en el diseño de nuestro trabajo de investigación como estudio a doble ciego, al realizar varias evaluaciones del mismo paciente afásico, cada paciente se convierte en su propio control, permitiendo así, poder estudiar la evolución de cada paciente de forma individual y también de forma grupal, realizando por primera vez un seguimiento y caracterización neurofisiológica de los pacientes en un período de 20 semanas. (Berthier et al, 2009). Por otra parte, tampoco había estudios previos en relación con la afasia crónica postictus en población de habla castellana.

Este trabajo debe ser considerado la base para continuar profundizando en el estudio de las características principales de la afasia, su tratamiento y evolución. Puede ser interesante aumentar el número de pacientes para poder caracterizar mejor la eficacia de las terapias en síndromes afásicos específicos así como sería necesario confirmar estos resultados mediante un estudio multicéntrico. De la misma forma, hay que continuar estudiando la técnica de los ERPs, por medio del análisis de fuentes y otras medidas globales de la actividad neurofisiológica. Se han podido realizar comparaciones intragrupos e intergrupos (controles-memantina, controles-placebo, memantina-placebo) poniendo de

manifiesto las diferencias existentes entre ellos en las diferentes fases del estudio. Por tanto, los ERPs son una herramienta válida para la caracterización de los patrones diferenciales entre los sujetos sanos y los pacientes afásicos y de los distintos tipos de afasia, las diferentes localizaciones lesionales que pueden presentarse, el procesamiento cortical de las distintas categorías gramaticales y el efecto de la terapia farmacológica y/o rehabilitación del lenguaje como marcador de evolución y mejoría del tratamiento. De igual manera que el protocolo se ha mostrado muy eficaz en el estudio de pacientes afásicos, podría ser útil para el estudio de otras patologías que cursan con deterioro cognitivo. Entre estas patologías, se pueden encontrar las demencias, el síndrome de déficit de atención por hiperactividad, la depresión o traumatismos craneoencefálicos, donde podrían aportar nueva luz para el diagnóstico y evaluación de su evolución y de la eficacia de distintos tipos de terapias empleadas.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. El protocolo de evaluación neurofisiológica diseñado consistente en una lectura silenciosa de palabras ha permitido describir los procesos de activación cortical cerebral mediante el empleo de potenciales relacionados con eventos y la obtención de cartografía cerebral.
2. La aplicación de este protocolo ha permitido caracterizar los patrones de actividad neurofisiológica en sujetos controles sanos y en pacientes afásicos post-ictus. Las diferencias existentes entre ambos grupos han consistido en una mayor amplitud de la mayoría de las ondas registradas en el grupo de pacientes que en el grupo de controles sanos.
3. El tratamiento con memantina en pacientes afásicos crónicos post-ictus produjo una mejoría significativa en la gravedad de la afasia con respecto al grupo placebo.
4. La mejoría clínica en los pacientes tratados con memantina se asoció a una disminución generalizada en la amplitud de los ERPs, que redujo las diferencias de estos pacientes con el grupo de controles sanos, demostrando que la memantina produce una tendencia a la normalización en las características de los ERPs.
5. El tratamiento con la rehabilitación grupal intensiva de la afasia en los pacientes afásicos crónicos post-ictus produjo una mejoría significativa en la gravedad de la afasia. La mejoría fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con memantina que en el grupo tratado con placebo, lo que demuestra una acción sinérgica potenciadora cuando se combinan ambas formas de tratamiento.

6. La mejoría clínica en los pacientes tratados con la rehabilitación grupal intensiva de la afasia se asoció a un aumento generalizado en la amplitud de los ERPs, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con memantina que en el grupo tratado con placebo para algunas de las ondas obtenidas en los ERPs.
7. Se ha confirmado la presencia de correlaciones significativas entre una evaluación neurocognitiva compleja de múltiples aspectos del lenguaje y la amplitud de las ondas registradas tras la presentación del estímulo a latencias tempranas, que puede ser utilizada como un índice de la evolución de la afasia y, en relación con la eficacia de las terapias, un índice su recuperación.

Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

AAN (American Academy of Neurology). Assessment: Melodic intonation therapy. *Neurology*. 1994;44:566-568

AANS (American Association of Neurologic Surgeons). Guidelines for the management of severe head injury. New York: Brain Trauma Foundation, 1995

Aftonomos LB, Appelbaum JS, Steele RD. Improving outcomes for persons with aphasia in advanced community-based treatment programs. *Stroke*. 1999;30:1370-1379

Aftonomos LB, Steele RD, Wertz, RT. Promoting recovery in chronic aphasia with an interactive technology. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1997; 78(8): 841-846

Alajouanine Th. L ' Aphasie et le langage pathologique. Paris: Baillière & Fils; 1968

Albert ML, Bachman D, Morgan A. Pharmacotherapy of aphasia. *Neurology* 1988; 38: 877-879

Albert ML, Goodglass H, Helm NA, Rubers AB, Alexander VP. Clinical aspects of dysphasia. New York: Springer-Verlag; 1981

Albert ML. Treatment of aphasia. *Archives of Neurology*. 1998; 55: 1417-1419

Alexander MP. Aphasia: clinical and anatomical aspects. En: Feinberg TE, Farah MJ (eds). *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York (NY): McGraw-Hill; 1997:133-149

Andersen LO. Letter. *Lancet*. 1994;344:1642

Assadollahi R, Pulvermüller F. Neuromagnetic evidence for early access to cognitive representations. *Neuroreport*. 2001;12:207-213

Aten JL, Caliguiri MP, Holland AL. The efficacy of functional communication treatment for chronic aphasic patients. *Journal of Speech and Hearing Disorders*; 1982 47: 93-96

Bachman D, Morgan A. The role of pharmacotherapy in the treatment of aphasia: preliminary results. *Aphasiology* 1988; 2: 225-228

Bakheit AMO. Drug treatment of post-stroke aphasia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2004; 4(2):211-217

Barbancho MA, Lara JP, Berthier ML, Montes C, Green C, Dawid-Milner MS, Pulvermüller F, González-Baron S. Caracterización neurofisiológica de afasias fluentes y no fluentes mediante potenciales relacionados con eventos. *Revista de Neurología*. 2008;46(5):306

Barbancho MA, Lara JP, Berthier ML, Green C, Navas P, Dawid-Milner MS, Dávila G, Pulvermüller F, González-Baron S. Estudio neurofisiológico del lenguaje en afásicos crónicos postictus. Efectos de la Memantina y de la rehabilitación intensiva. *Revista de Neurología*. 2009; 49:28

Baron JC, Marchal G. Ischemic core and penumbra in human stroke. *Stroke* 1999; 30: 1150-1153

Barret SE, Rugg MD. Event-related potentials and the semantic matching off access. *Brain and Cognition*. 1989;14:201-212

Barthel G, Meinzer M, Djundja D, Rockstroh B.B Intensive language therapy in chronic aphasia: Which aspects contribute most? *Aphasiology* 2008; 22:408-421.

Basile LF, Brunetti EP, Pereira JF Jr, Ballester G, Amaro E Jr, Anghinah R, Ribeiro P, Piedade R, Gattaz WF. Complex slow potential generators in a simplified attention paradigm. *International Journal Psychophysiology*. 2006;61(2):149-157

Baskerville KA, Schweitzer JB, Herron P. Effects of cholinergic depletion on experience-dependent plasticity in the cortex of the rat. *Neuroscience* 1997; 80: 1159-1169

Basso A, Capitani E, Vignolo LA. Influence of rehabilitation on language skills in aphasic patients. A controlled study. *Archives of Neurology*. 1979;36(4):190-196

Basso A. Aphasia and its therapy. Oxford: Oxford University Press; 2003

Basso A. How intensive/prolonged should be an intensive/ prolonged treatment be? *Aphasiology* 2005;19:975-984.

Baudry M, Davis JL (eds.): Long-term potentiation: a debate of current issues. Cambridge: MIT Press; 1991

Becker F, Reinvang I. Successful syllable detection in aphasia despite processing impairments as revealed by event-related potentials. *Behavioral and Brain Functions* 2007; 3(6):1-16

Beecher HK. The powerful placebo. *JAMA*. 1955;159:1602-1606

Bekçi B, Karakaş S. Perceptual conflict and response competition: event-related potentials of the stroop effect. *Turkish Journal of Psychiatry*. 2009; 20 (2): 127-137

Belin P, Van Eeckhout P, Zilbovicius M. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*. 1996 Jun; 47(6):1504-11

Benke T, Köylü B, Delazer M. Cholinergic treatment of amnesia following basal forebrain lesion due to aneurysm rupture- A pilot study. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003; 9: 542

Benson DF, Ardila A. *Aphasia: a clinical perspective*. New York: Oxford University Press; 1996

Bentin S, Kutas M, Hillyard SA. Semantic processing and memory for attended and unattended words in dichotic listening: Behavioral and electrophysiological evidence. *Journal of experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1995;21:54-67

Bentin S, Mouchetant-Rostaing Y, Giard MH, Echallier JF, Pernier J. ERP Manifestations of processing printed words at different psycholinguistic levels: time course and scalp distribution. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1999; 11(3): 235-260

Bentin S. Electrophysiological Studies of visual Word perception, lexical organization, and semantic processing: a tutorial review. *Language and Speech*. 1989;32:205-220

Berthier ML, Green C, Higuera C, et al. A randomized, placebo-controlled study of donepezil in post-stroke aphasia. *Neurology*. 2006;67:1687-1689

Berthier ML, Green C, Lara JP, Higuera C, Barbancho MA, Dávila G, Pulvermüller F. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 2009;65(5):577-85

Berthier ML, Green C, Lara JP: Desequilibrio de neurotransmisores: memantina. EN: J.M. Martínez Lage y C. Carnero Pardo (eds). Alzheimer 2007: recapitulación y perspectivas. 1ª edición. Madrid:Aula Médica Publicaciones; 2007:173-183

Berthier ML, Hinojosa J, Martín MC. Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia. *Neurology*. 2003a; 60: 1218-1219

Berthier ML, Moreno I, Hinojosa J. Effects of donepezil and modality-specific therapy on STM-based repetition disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003b; 9 (4): 544

Berthier ML, Pujol J, Gironell A. Beneficial effect of donepezil on sensorimotor function after stroke. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2003c;82 (9):725-729

Berthier ML: Advances in the therapy of dementia. *Neurología* 2004; 19(2):64-72

Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging* 2005;22:163-182

Berthier ML. Transcortical aphasia. Brain damage, behaviour and cognition series. Code C, Humphreys G (eds). Hove, UK: Psychology Press; 1999

Berthier ML. Transcortical aphasia. En: S Gilman, G.W. Goldstein, SG. Waxman (eds). *Neurobase* (5 Edn). San Diego: Arbor Publishing; 2002

Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke* 2003a;34:987-993

Bhogal SK, Teasell RW, Foley NC. Rehabilitation of aphasia: more is better. *Topics in Stroke Rehabilitation*. 2003b;10(2):66-76

Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane review). *Cochrane Database System Review*. 2000; (4): CD001190

Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week multicenter, international, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003 Oct; 34: 2323-2330

Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-39

Blumstein SE. A perspective on the neurobiology of language. *Brain and Language*. 1997; 60: 335-346

Bobes MA, Valdés Sosa M, Olivares E. An ERP study of expectancy violation in face perception. *Brain and Cognition*. 1994;26:1-22

Bragoni M, Altieri M, Di Piero V. Bromocriptine and speech therapy in nonfluent aphasia after stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2000;21:19-22

Breitenstein C, Wailke S, Bushuven S. Effects of d-amphetamine on plasticity of language networks in healthy adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2003; 9: 52

Brody H. Placebos and the Philosophy of Medicine. *Clinical, Conceptual and Ethical Issues*. Chicago: University of Chicago Press; 1980

Brown WS, Marsh JT, LaReu A. Exponential electrophysiological agging: P3 latency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1983; 55: 27-85

Brunia CHM, Mudén G, Verbasco MN. Event-related potentials of the brain. Amsterdam: Elsevier; 1991. □ Chiappa EH. Evoked potentials in clinical medicine. 3rd. ed. New York: Lippincott-Raven Press; 1998

Buckner RL, Corbetta M, Schatz J, Raichle ME. Preserved speech abilities and compensation following prefrontal damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93:1249-53

Bütefisch CM, Davis BC, Sawaki L. Modulation of use-dependent plasticity by d-amphetamine. *Annals of Neurology*. 2002; 51: 59-68

Byng S, Nickels L, Black M. Replicating therapy for mapping deficits in agrammatism: Remapping the deficit? *Aphasiology*. 1984;8:315-341

Cao Y, Vikingstad EM, George KP. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke* 1999 Nov; 30: 2331- 2340

Cappa SF, Perani D, Grassi F. A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain and Language*. 1997; 56: 55-67.

Caren A, Kaptchuk T, Tijssen J, Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *Journal of the Royal Society of Medicine*". 1999;92:511-515

Carr T, Pollatsek A. Recognizing printed words: A look at current models. En Besner D, Waller TG, MacKinnon GE (eds). *Reading research: Advances in theory and practice*. New York: Academic Press; 1985:1-82

Catala J, Castany M. Pruebas electrofisiológicas: ¿qué, cuándo, cómo y por qué? (2ª parte). *Anales de Ofalmología*. 2005;13(2):76-90

Caviness JN, Liss JM, Adler C, Evidente V. Analysis of high-frequency electroencephalographic-electromyographic coherence elicited by speech and oral nonspeech tasks in Parkinson's disease. *Journal of Speech and Hearing Research*. 2006;49(2):424-438

Celesia G, Brigell MG. Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. En Deuschl G, Elsen A, (eds). *Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology* (5 Suppl 52). Amsterdam: Elsevier; 1999: 53-69

Chapey R, Duchan J, Elman RJ, Garcia LJ, Kagan A, Lyon JG. Life participation approaches to aphasia: A statement of values for the future. En R. Chapey (ed). *Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001

Cicerone KD, Dahlberg C, Kalmar K. Evidence-based cognitive rehabilitation: recommendations for clinical practice. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2000; 81: 1596-1615

Code C, Hemsley G, Herrmann M. The emotional impact of aphasia. *Seminars in Speech and Language*. 1999; 20 (1): 19-31

Coles MGH, Donchin E, Porges SW. *Psychophysiology: Systems, processes, and applications*. New York: Guilford Press; 1986

Collingridge GL, Bliss TV. NMDA receptors –their role in long-term potentiation. *Trends in Neurosciences*. 1987;10:288-293

Coltheart M. Cognitive neuropsychology and the study of Redding. En: Marin OS, Posner MI (eds). Attention and performance X. Hillsdale: Erlbaum; 1985

Conill J. Potencial P300 provocado por estímulos visuales. Revista de Neurología. 1998;26(151):448-451

Cornelissen K, Laine M, Tarkianien A, Jarvensivu T, Martin N, Salmelin R. Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. Journal of Cognitive Neuroscience. 2003;15(3):444-461

Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. I. Mechanism of spontaneous recovery. Annals of Neurology. 2008a;63:272-287

Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. Restorative therapies. Annals of Neurology. 2008b;63:549-560

Crosson B, Moberg P, Boone R, Rothi L, Raymer A. Category-specific naming deficit for medical terms after dominant thalamic/capsular hemorrhage. Brain and Language. 1997; 60: 407-442

Csépe V, Osman-Sági J, Molnár M, Gósy M. Impaired speech perception in aphasic patients: event-related potential and neuropsychological assesment. Neuropsychologia. 2001;39(11):1194-1208

Damasio AR, Tranel D. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1993; 90: 4957-60

Danysz W, Parsons CG, Móbius HG.: Neuroprotection and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease:

a unified hypothesis on the mechanisms of action. *Neurotoxicity Research*. 2000; 2:85-98

Danysz W, Parsons CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2003; 18: 23-32

Darley FL. *Aphasia*. Philadelphia: WB Saunders; 1982.

David R, Enderby P, Bainton D. Treatment of acquired aphasia: speech therapists and volunteers compared. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1982;45(11):957-961

De Dyen P, De Reuck JD, Orgogozo JM, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with piracetam. *Stroke* 1997 Dec; 28: 2347-2352

De Renzi E, Faglioni P. Normative data and screening power of a shortened version of the Token test. *Cortex* 1978; 14: 41-49

De Renzi E, Vignolo LA. The Token test: a sensitive test to detect disturbances in aphasics. *Brain* 1962; 85: 665-678

Dell GS. A spreading-activation theory of retrieval in sentence production. *Psychological Review*. 1986; 93: 283-321

den Heyer K, Briand K, Smith L. Automatic and strategic effects in semantic priming: an examination of Becker's verification model. *Memory & Cognition*. 1985;13(3):228-232

Descals C, Burcert D. Potenciales evocados y su aplicación en epilepsia. *Revista de Neurología*. 2002;34(3):272-277

Desmedt JE. Some observations on the methodology of cerebral evoked potentials in man. En Desmedt JE, ed. Voluntary contraction and event-related potentials. Prog Clin Neurophysiol. Vol. 1. Basel: Karger; 1977:12-29

Ditzler K: Efficacy and tolerability of memantine in patients with dementia syndrome. A double-blind, placebo controlled trial. Arzneimittelforschung. 1991; 41:773-780

Dobel C, Pulvermüller F, Härle M, Cohen R, Köbbel P, Walter P, Rockstroh B. Syntactic and semantic processing in the healthy and aphasic human brain. Experimental Brain Research. 2001 ;140(1):77-85

Doesborgh SJC, van de Sandt-Koenderman MWE, Dippel DWJ, van Harskamp F, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke. A randomised controlled trial. 2004; Stroke, 35:141-146

Donchin E, Karis D, Bashore TR, Coles MGH, Granan G. Cognitive psychophysiology and human information processing. En: Coles MGH, Donchin E, Porges SW, editors. Psychophysiology: Systems, processes, and applications. New York: Guilford Press; 1986: 244-67

Donchin E, Ritter W, McCallum C. Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. En: Callaway E, Tueting P, Koslow SH, editors. Brain event-related potentials in man. New York: Academic; 1978: 349-411

Doongaji DR, Vahia VN. Bharucha MP. On placebos, placebo responses and placebo responders. Journal of Postgraduate Medicine. 1978;24:147-157

Drew RL, Thompson CK. Model-based semantic treatment for naming deficits in aphasia. *Journal of Speech Research*. 1999; 42:972-989

Druks J, Masterson J. *An Object and action naming Battery Manual*. Hove: Psychology Press, 2000

Duncan-Johnson C. Donchin E. On quantifying surprise: The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiology* 1977; 14: 456-467

Ellis A, Flude BM, Young AW. Neglect dyslexia and the early visual processing of letters in words. *Cognitive Neuropsychology*. 1987;4:439-464

Ellis AW, Young AW. *Human cognitive neuropsychology: A textbook with readings*. 1996. Hove & London: Erlbaum Psychology Press

Ellis AW, Young AW. *Human Cognitive Neuropsychology*. Hove. UK: Lawrence Erlbaum Associates Ltd, 1988

Enderby P, Broeck J, Hospers W, Schildermans F, Deberdt W. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Neuropharmacology*. 1994;17(4):320-331

Escera C. El sistema atencional humano en audición: estudio con potenciales evocados. *Cognitiva*. 1996;8:169-201

Farlow MR, Tariot PN, Grossberg GT. Memantine/donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for the treatment of moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003; 60:412

Fink RB, Brecher A, Schwartz MF. A computer-implemented protocol for treatment of naming disorders: Evaluation of clinician-guided and partially self-guided instruction. *Aphasiology*. 2002; 16 (10/11): 1061-1086

Flanagan SR. Psychostimulant treatment of stroke and brain injury. *CNS Spectrums*. 2000; 5: 59-69

Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *Journal of Psychiatric Research*. 1975; 12 (3): 189-198

Ford JM, Roth WT, Mohs R. Event-related potentials recorded from young adults and old adults during a memory retrieval task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1979; 47: 450-459

Ford MR, Sands S, Lew HL. Overview of artifact reduction and removal in evoked potential and event-related potential recordings. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2004;15(1):1-17

Francis DR, Riddoch MJ, Humphreys GW. Cognitive rehabilitation of word meaning deafness. *Aphasiology*. 2001; 15: 749-766

Franklin S, Buerk F, Howard D. Generalized improvement in speech production for a subject with reproduction conduction aphasia. *Aphasiology*. 2002; 16 (10/11): 1087-1114

Freed DB, Marshall RC. The effect of personalized cueing on long-term naming of realistic visual stimuli. *American Journal of Speech-Language Pathology*. 1995; 4(4), 105-108

Freud S. *Las afasias*. Buenos Aires: Nueva Visión; 1973.

Fridriksson J, Holland AL, Coull BM. Aphasia severity: association with cerebral perfusion and diffusion. *Aphasiology*. 2002 Sept; 16(9): 859-872

Friederici AD, Pfeifer D, Hahne A. Event-related brain potentials during natural speech processing: Effects of semantic, morphological and syntactic violations. *Cognitive Brain Research*. 1993;1:193-192

Friederici AD, von Carmon DY, Kotz SA. Language related brain potentials in patients with cortical and subcortical left hemisphere lesions. *Brain*. 1999;122:1033-1047

Friederici AD. The time course of syntactic activation during language processing –a model based on neuropsychological and neurophysiological data. *Brain and Language*. 1995;22:1219-1248

Friedman D, Hamberger MJ, Stern Y, Marder K. Event-related potentials (ERPs) during repetition priming in Alzheimers's patients and young and older controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1992; 14:448-462

Fucetola R, Tucker F. A process for translating evidence-based aphasia treatment into clinical practice. *Aphasiology*. 2005;19: 411-422

Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ: Effects on memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized controlled studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005; 20:450-464

Gawel M, Zalewska E, Szmidt-Sałkowska E, Kowalski J. Does EEG (visual and quantitative) reflect mental impairment in subcortical vascular dementia? *Journal of the Neurological Sciences*. 2007 257(1-2):11-16

Gevins A, Leong H, Smith ME, Le J, Du R. Mapping cognitive brain function with modern high resolution electroencephalography. *Trends in Neurosciences*.1995;18:429-436

Godefroy O, Dubois C, Debachy B. Vascular aphasia: main characteristics of patients hospitalized in acute stroke units. *Stroke*. 2002 Mar;33(3):702-705

Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X. Brain-behavioural relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain* 1998; 121: 1545-1556

Göertelmeyer R, Erbler H. Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. *Arzneimittelforschung*. 1992; 42:904-913

Goetzsche PC. Is there logic in the placebo? *Lancet*. 1994;344:925-926

Gold M, VanDam D, Silliman ER. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia: A qualitative analysis of word storage and retrieval. *Brain and Language*. 2000; 74:141-156

Goldrick M, Rapp B. A restricted interaction account (RIA) of spoken word production: the best of both worlds. *Aphasiology*. 2002; 16: 20-55

Goldstein K. *Language and language disturbances*. New York: Grune & Stratton; 1948

Goldstein LB. Common drugs may influence motor recovery after stroke. The Sygen in Acute Stroke Study Investigations. *Neurology*. 1995; 45: 865-871

Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Archives of Neurology*. 1998;55(4): 454-456

Gómez C, Escera C, Cilveti R, Díaz R, Portavella M. Localización neuroelétrica de procesos cognitivos. *Anuario de Psicología*. 1992;54:77-96

Goodglass H, Kaplan E. La evaluación de la afasia y trastornos relacionados. Madrid: Panamericana; 1986

Goodglass H, Kaplan E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders. Philadelphia: Febiger; 1983

Goodglass H, Wingfield A, Hyde MR, Theurkauf JC. Category specific dissociations in naming and recognition by aphasic patients. *Cortex*. 1986; 22: 87-102

Goodglass H. Understanding aphasia. NewYork: Academic Press; 1993

Goodin D, Squires K, Henderson B, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1978; 44: 447-58

Gotzsche PC. Is ther logic in the placebo? *Lancet*. 1994;344:925-926

Graham SM, Jonas JM, Lee GS, Goetz MA, Stöffler A, Wirth Y: Memantine is safe for short and long term treatment of dementia. *Neurobiology of Aging*. 2004; 25:195

Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3, 2004a. Oxford: Update Software

Greener J, Enderby P, Whurr R. Speech and language therapy for aphasia following stroke (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2004b, Oxford: Update Software

Greenwald ML, Rayme, AM, Richardson ME, Rothi LJG. Contrasting treatments for severe impairments of picture naming. *Neuropsychological Rehabilitation*.1995;5: 17-49

Grodzinsky Y, Pinango MM, Zurif E. The critical role of group studies in neuropsychology: comprehension regularities in Broca's aphasia. *Brain and Language*. 1999 Apr; 67: 134-147

Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q: Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pharmacology*.2006; 46(7):175-226

Gu Q: Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. *Neuroscience*. 2002; 111:815-832

Gupta S, Micoch A, Sclaro C. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia: *Neurology*. 1995; 45: 2170-2173

Gupta S, Mlcoch A. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia: *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1992; 73:373-376

Halgren E. Squires NK, Wilson CL. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 1980; 210: 803-835

Halgren H, Stapleton M, Smith M, Altafullah I. Generators of the human scalp P3(s) Inc. En Cracco R, Bodis-Wollner I (eds). *Evoked potentials*. New York: Alan R Liss; 1986:269-283.

Hamberger M, Friedman D, Ritter W, Rosen J. Event-related potential and behavioral correlatos of semantic processing in Alzheimer's patients and normal controls. *Brain and Language*. 1995;48:33-68

Handy TC. Event-related potentials. A methods handbook. Cambridge: The MIT Press; 2005

Hayden D. PROMPT manual level 1 & 2. Santa Fe.1999. PROMPT Institute

Hécaen H, Albert ML. Human Neuropsychology. New York: John Wiley & sons, 1978

Hécaen H. Introduction a la neuropsychologie. Paris: Larousse; 1972

Heiss WD, Karbe H, Weber-Luxenburger G, Herholz K, Kessler J, Pietrzyk U, Pawlik G. Speech-induced cerebral metabolic activation reflects recovery from aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;145:213-217

Heiss WD, Kessler J, Thiel A, Ghaemi M, Karbe H. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 1999;45:430-438

Heiss WD, Kessler J, Thiel A. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*. 1999 Apr; 45: 430-438

Heiss WD, Kracht LW, Thiel A. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia. *Brain*. 2001 Feb; 124: 20-29

Heiss WD, Thiel A, Winhuisen L. Functional imaging in the assessment of capability for recovery after stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*.2003; Suppl. 41: 27-33

Helm NA, Barresi B. Voluntary control of involuntary utterances: A treatment approach for severe aphasia. In R. H. Brookshire (Ed.), *Clinical aphasiology conference proceedings*. Minneapolis: BRK Publishing.1980:308-315

Helm-Estabrooks N, Ramsberger G. Treatment of agrammatism in long-term Broca's aphasia. *British Journal of Disorders of Communication*.1986;21:39-45

Helm-Estabrooks N, Emory P, Albert ML. Treatment of aphasic perseveration (TAP) program. *Archives of Neurology*. 1987; 44: 1253-1255

Helm-Estabrooks N, Fitzpatrick PM, Barresi B. Visual action therapy for global aphasia. *Journal of Speech and Hearing Research*.1982; 47: 385-389

Herrschaft H. The efficacy of piracetam in acute cerebral ischemia in man: a clinically-controlled, double-blind study pircetam 10% dextran 40 versus 10% dextran 40/placebo. *Symposium Piracetam: 5 Years Progress in Pharmacology and Clinics*; 1990 Apr 29; Athens: 109-134

Hillis AE, Heidler J. Mechanism of early aphasia recovery. *Aphasiology*. 2002; 16(9): 885-896

Hillis AE. Aphasia: progress in the last quarter of a century. *Neurology* 2007;69:200-213

Hillis AE. Cognitive neuropsychological approaches to rehabilitation of language disorders: Introduction. En R. Chapey (Ed.), Language intervention strategies in aphasia and related neurogenic communication disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001

Hillis AE. Effects of separate treatments for distinct impairments within the naming process. En: T. E. Prescott (Ed.), Clinical Aphasiology. 1991; 19: 255-265. Austin, TX: Pro-Ed

Hillis AE. The handbook of adult language disorders: Integrating cognitive neuropsychology and rehabilitation. New York: 2001. Psychology Press

Hillis, AE. Treatment of naming disorders: New issues regarding old therapies. Journal of the International Neurological Society. 1998; 4: 648-660

Hillyard SA, Kutas M. Electrophysiology of cognitive processing. Annual Review of Psychology. 1983;34:33-61

Hillyard SA, Picton TW. Electrophysiology of cognition. Handbook of Physiology. 1987; 2:519-584

Hindmarch I, Lehfeld H, Jongh P, Erzigkeit H. The Bayer Activities of Daily Living Scale (B-ADL). Dement Geriatr Cogn Disord. 1998; 9: 20-26

Holcomb PJ, Neville HJ. Auditory and visual semantic priming in lexical decision: A comparison using event related potentials. Language and Cognitive Processes. 1990;5:281-312

Holcomb PJ, Neville HJ. Natural speech processing: an analysis using event-related brain potentials. Psychobiology. 1991;19:286-300

Holland A. Conversational coaching in aphasia. Paper presented at the Deep South Conference on Communicative Disorders. 1998. Baton Rouge, LA, USA.

Holland AL, Fromm DS, De Ruyter F, Stein M. Treatment efficacy; aphasia. *J Speech Hear Res.* 1996;39:27-36

Howard D. Beyond randomised controlled trials: the case for effective case studies of the effects of treatment in aphasia. *British Journal of Disorders of Communication.* 1986; 21: 89-102

Huber W, Willmes K, Poeck K. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: A randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 1997 Mar; 78: 245-250

Hughes JD, Jacobs DH, Heilman KM. Neuropharmacology and linguistic neuroplasticity. *Brain and Language.* 2000; 71: 96-101

Iivonen TM, Kujala T, Tervaniemi M, Salonen O, Näätänen R, Pekkonen K. The processing of sound duration after left hemisphere stroke: event-related potential and behavioral evidence. *Psychophysiology.* 2001; 38:622-628

Indefrey P, Levelt W. The spatial and temporal signatures of Word production components. *Cognition.* 2004;92:101-144

Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2000; 9: 1397-406

Jakobson R. Toward a linguistic typology of aphasic impairments. In DeReuck AVS, O' Connor M, eds. Disorders of language. Boston: Little & Brown; 1964

Jared D, Seidenberg M. Does word identification proceed from spelling to sound meaning? Journal of Experimental Psychology General. 1991;120:358-394

Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1958;10:371-375

Jennins JR, Coles MGH (Eds). Handbook of cognitive psychophysiology. New York: John Wiley; 1991

Kagan A, Black SE, Duchan JF, Simmons-Mackie N, Square P. Training volunteers as conversation partners using "Supported Conversation for Adults with Aphasia" (SCA): A controlled trial. Journal of Speech, Language, and Hearing Research. 2001; 44: 624-638

Kamada K, Sauer M, Möller M, et al. Functional and metabolic analysis of cerebral ischemia using magnetoencephalography and proton magnetic resonance spectroscopy. Annals of Neurology. 1997 Oct; 42: 554-563

Kaplan E, Goodglas H, Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Fibiger; 1978

Karbe H, Thiel A, Weber-Luxemburger G. Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere? Brain and Language. 1998;64:215-230

Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*. 2000 Nov-Dec;10(6):455-461

Kawohl W, Bunse S, Willmes K, Hoffroge A, Buchner H, Huber W. Semantic event-related potential componens reflect severity in comprehension deficits in aphasia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2009 (Epub en impresión)

Kay J, Lesser R, Coltheart M. *Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia*. Hove: Lawrence Erlbaum Associates; 1992

Kearns KP. Response elaboration training for patient initiated utterances. En R H Brookshire (Eds) *Clinical aphasiology conference proceedings*. 1985;15:196-204. Minneapolis

Kertesz A, Pascual-Leone Pascual A, Pascual-Leone García A. *Batería de afasias "Western" (Western Aphasia Battery en versión y adaptación castellana)*. Valencia, Spain: Nau Llibres; 1990

Kertesz A. *Aphasia and associated disorders. Taxonomy, localization, and recovery*. New York: Grune and Stratton; 1979

Kertesz A. Aphasia. En: Frederiks JAM, ed. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 45: *Clinical neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier; 1985. p. 287-332

Kertesz A. Recovery from aphasia. *Advances in Neurology*. 1984; 42:23-39

Kertesz A. Recovery of aphasia. En :Feinberg TE, Farah MJ (editors). Behavioral Neurology and Neuropsychology. New York (NY): McGraw-Hill, 1997: 167-182

Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of poststroke aphasia. Stroke. 2001;31:2112-2116

Kessler J, Thiel A, Karbe H. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. Stroke. 2000; 31: 2112-2116

Kim JH, Lee HW, Cohen LG. Motor cortical excitability in patients with poststroke epilepsy. Epilepsia. 2008;49: 117-124

Kinsbourne M. The right hemisphere and recovery from aphasia. En: Stemmer B, Whitaker HA (eds) Handbook of neurolinguistics. San Diego: Academic Press; 1998:386-393

Kiran S, Thompson, CK, Hashimoto, N. Training grapheme to phoneme conversion in patients with oral reading and naming deficits: A model based approach. Aphasiology.2001;15(9):855-876

Kirsch I. Response expectancy theory and application: a decennial review. Applied and Preventive Psychology.1997;72:107-113

Kohn SE, Smith KL, Arsenault JK. The remediation of conduction aphasia via sentence repetition: a case study. British Journal of Disorders of Communication. 1990;25(1):45-60

Kopp B, Kunkel A, Mühlnickel W, Villringer K, Taub E, Flor H. Plasticity in the motor system correlated with therapy-induced improvement of movement in human stroke patients. *Neuroreport*. 1999;10:807-810

Kornhuber J, Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neuroscience Letters*. 1995; 195: 137-139

Korostenskaha M, Nikulin V, Kicic D, Nikulina A, Kähkönen. Effects of NMDA receptor antagonist memantine on mismatch negativity. *Brain Research Bulletin* 2007;72:275-283

Kreisler A, Godefroy O, Delmaire C. The anatomy of aphasia revisited. *Neurology*. 2000; 54: 1117-1123

Kuest J, Karbe H. Cortical activation studies in aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2002; 2: 511-515

Kutas M, Federmerier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends in Cognitive Sciences*. 2000;4(12):463-470

Kutas M, Hillyard SA. Event related brain potentials to gramatical errors and semantic anomalies. *Memory and Cognition*. 1983;11:539-550

Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*. 1977; 197: 792-795

Kutas M, Van Petten C. Event-related brain protential studies of language. *Advances in Psychopaphysiology*. 1988;3:139-187

Laganaro M, Morand S, Schinider A. Time course of evoked-potentials changes in different forms of anomia in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2009;21(8): 1499-1510

Laganaro M, Morand S, Schwitter V, Zimmermann C, Schinder A. Normalisation and increase of abnormal ERP patterns accompany recovery from aphasia in the post-acute stage. *Neuropsychologia*. 2008;46(8): 2265-2273

Landfield PW, Deadwyler SA (eds.): Long-term potentiation: a debate of current issues. Cambridge, MA: MIT Press; 1988

Lara JP, Montes C, Barbancho MA, Berthier ML, Green C, Dawid-Milner MS, Pulvermüller F, González-Barón S. Estudio en afásicos crónicos postictus de potenciales relacionados con eventos durante el procesamiento de palabras y pseudopalabras. *Revista de Neurología*. 2997;44(1):57

Lara JP, Montes C, Barbancho MA, Vila E, Dawid-Milner MS, González-Barón S. Potenciales relacionados con eventos durante el procesamiento visual de palabras y pseudopalabras. *Revista de Neurología*. 2003; 37(10):994

Laska AC, Hellblom A, Murray V, Kahan T, Von Arbin M. Aphasia in acute stroke and relation to outcome. *Journal of Internal Medicine*. 2001;249(5):413-22.

Lendrem W, Lincoln NB. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1985; 48: 743-748

Levelt W, Praamstra P, Meyer AS, Helenius P, Salmalin R. A MEG study of picture naming. *Journal of Cognitive Neuroscience*.2002;14:455-462

Levelt WJM, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production. *Behavioral and Brain Sciences*. 1999; 22: 1-38

Li EC, Kitselman K, Dusatko D, Spinelli C. The efficacy of PACE in the remediation of naming deficits. *Journal of Communication Disorders*.1988 21: 111-123

Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. Motor-cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients. *Neuroscience Letters*. 1998;250:5-8

Lincoln NB, McGuirk E, Muller GP, Lendrem W, Jones AC, Mitchell JRA. Effectiveness of speech therapy for aphasic stroke patients: a randomized controlled trial. *Lancet*. 1984;1:1197-1200

Liotti M, Tucker DM. Emotion in asymmetric corticolimbic Networks. In RJ Davidson K Hugdahl (Eds), *Human brain laterality*.New York:Oxford University Press;1994: 389-424

Lister JJ, Maxfield ND, Pitt GJ. Cortical evoked response to gaps in noise: within-channel and across-channel conditions. *Ear Hear*. 2007;28(6):862-878

Liveson JA, Ma DM. Visual evoked potentials. En Liveson JA, ed. *Laboratory reference for clinical neurophysiology*. Philadelphia: Davis Company; 1992 332-342

Loverso FL, Prescott TE, Selinger M. Cueing verbs: A treatment strategy for aphasic adults. *Journal of Rehabilitation Research and Development*.1988; 25: 47-60

Lowell S, Beeson PM, Holland AL. The efficacy of semantic cueing procedure on naming performance of adults with aphasia. *American Journal of Speech-Language Pathology*.1985; 4(4):109-114

LPAA (Life Participation Approach to Aphasia). Life Participation Approach to Aphasia (LPAA). *ASHA Leader*.2000;5(3): 4-6

Lundbeck H. Summary of product characteristics. Ebixa (memantine hydrochloride). Valby: Lundbeck A/S; 2002.:1-13

Luria AR. Traumatic Aphasia. The Hague: Mouton; 1970

Lynch G, Baudry M: The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. *Science* .1984; 224 (4653):1057-1063

Lyon J. G. Coping with aphasia. San Diego: Singular Publishing Group, Inc; 1998

Lyon, JG, Sims E. Drawing: Its use as a communicative aid with aphasic and normal adults. En Prescott TE (ed). *Clinical Aphasiology*. Boston: College-Hill;1989: 339-355.

MacLennan DL, Nicholas LE, Morley GK, et al. The effects of bromocriptine on speech and language function in a patient with transcortical motor aphasia. En: Prescott TE (ed). *Clinical Aphasiology*. Boston: College Hill; 1991: 245-267.

Maher LM, Kendall D, Swearengen JA. A pilot study of use-dependent learning in the context of Constraint Induced Language Therapy. *Journal of the International Neuropsychology Society*. 2006;12:843-852

Marshall J, Pound C, White-Thompson M, Pring T. The use of word-picture matching tasks to assist word retrieval in aphasic patients. *Aphasiology*. 1990; 4: 167-184

Marslen-Wilson WD, Tyler LK. Processing structure of sentence perception. *Nature*. 1975; 257: 784-786

Marslen-Wilson WD. Functional parallelism in spoken word-recognition. *Cognition*. 1987; 25:71-102

Martinsson L, Eksborg S. Drugs for stroke recovery: the example of amphetamine. *Drugs Aging* .2004; 21 (2): 67-79

McCarthy RA, Warrington EK. *Cognitive Neuropsychology. A Clinical Introduction*. San Diego: Academic Press; 1990

McClelland JL. Interaction of information in Word recognition. *Psychological review*. 1981;88:375-407

McClelland JL. On the time-relations of mental processes: an examination of Systems of processes in cascade. *Psychological review*. 1979;86:287-330

McNeil MR, Doyle PJ, Spencer KA. A double-blind, placebo-controlled study of pharmacological and behavioural treatment of lexical-semantic deficits in aphasia. *Aphasiology*. 1997; 11 (4/5): 385-400.

McNeil MR, Pratt SR. Defining aphasia: some theoretical and clinical implications of operating from a formal definition. *Aphasiology*. 2001; 15 (10/11): 900-911

Meinzer M, Flaisch T, Breitenstein C et al. Functional recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *Neuroimage*. 2008;39:2038-2046

Meinzer M, Djundja D, Barthel G, et al. Long-term stability of improved language functions on chronic aphasia after constraint-induced aphasia therapy. *Stroke*. 2005;36:1462-1466

Meinzer M, Elbert T, Wienbruch C, Djundja D, Barthel G, Rockstroh B. Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biology*. 2004;2:1-9

Meinzer M, Flaisch T, Breitenstein C. Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *Neuroimage*. 2008;39:2038-2046

Mendez MF, Younesi FL, Perryman KM. Use of donepezil for vascular dementia: preliminary clinical experience. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 1999; 11: 268-270

Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain* 1998; 121: 1013-1052.

Mimura M, Kato M, Kato M. Prospective and retrospective studies of recovery of in aphasia. Changes in cerebral blood flow and language functions. *Brain*. 1998; 121(11): 2083-2094

Mohr B, Pulvermüller F. Redundancy gains and costs in cognitive processing: effects of short stimulus onset asynchronies. *J. Exp. Psychol. Cognitive Learning and Memory*. 2002; 28:1200-1223

Molfese DL, Key AF, Kelly S, Cunningham N, Terrell S, Ferguson M, Molfese VJ, Bonebright T. Below-average, average, and above-average readers engage different and similar brain regions while reading. *Journal of Learning Disabilities*. 2006;39(4):352-363

Molfese DL, Molfese VJ, Beswick J, Jacobi-Vessels J, Molfese PJ, Key AP, Starkey G. Dynamic links between emerging cognitive skills and brain processes. *Developmental Neuropsychology*. 2008;33(6):682-706

Molinuevo JL, García-Gil V, Villar A: Memantine an anticholinergic option for dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2004; 19(1):10-18

Moore WH. Hemispheric alpha asymmetries and behavioral responses of aphasic and normal subjects for the recall and recognition of active, passive, and negative sentences. *Brain and Language*. 1986;29:286-300

Moore WH. The role of right hemispheric information processing strategies in language recovery in aphasia: an electroencephalographic investigation of hemispheric alpha asymmetries in normal and aphasic subjects. *Cortex*. 1984;20:193-205

Morton J. Interaction of information in word recognition. *Psychological review*. 1969;88:375-407

Moss HE, McCormick SF, Tyler LK. The time course of activation of semantic information during spoken word recognition. *Language and Cognitive Processes*. 1997;12:695-731

Musso M, Weiller C, Kiebel S, Müller SP, Bulau P, Rijntjes M. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*. 1999;122:1781-1790

Näätänen R. *Attention and brain functions*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1992

Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function. *Behav Brain Sci*. 1990;13:201-288

Naeser MA, Baker EH, Weissman T. Lesion site patterns in severe, nonverbal aphasia to predict outcome with a computed-assisted treatment program. *Archives of Neurology*. 1998; 55: 1438-1448

Neira F, Ortega JL: Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2004; 11:210-222

Nenov VI, Halgren E, Smith ME, Badier JM, Ropchan J, Bland WH, Mandelkern M. Localized brain metabolic response correlated with potentials evoked by words. *Behavioral Brain Research*. 1991;44:101-104

Nettleton J, Lesser R. Therapy for naming difficulties in aphasia: Application of a cognitive neuropsychological model. *Journal of Neurolinguistics*. 1991; 6: 139-157

Nicholas ML, Helm-Estabrooks N, Ward-Lonergan J. Evolution of severe aphasia in the first two years post onset. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1993; 74: 830- 836

Nickels L. Improving word finding: practice makes (closer to) perfect? *Aphasiology*. 2002a; 16: 1047-1060

Nickels L. Therapy for naming disorders. Revisiting, revising and reviewing. *Aphasiology*. 2002b;16: 935-979

Nicolau MC, Burcet J, Rial RV. Manual de técnicas en electrofisiología clínica. Palma de Mallorca: Universidad de las Islas Baleares; 1995

Nigam A, Hoffman J, Simons R. N400 to semantically anomalous Pictures and words. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1992;4:15-22

Noble S, Benfield P. Piracetam. A review of its clinical potential in the management of patients with stroke. *CNS Drugs* 1998; 9(6):497-511

Nobre AC, McCarthy G. Language-related ERPs: Modulation by word type and semantic priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1994;6:233-255

Nordby H, Roth WT, Pfefferbaum A. Event-related potentials to time-deviant and pitch-deviant tones. *Psychophysiology*. 1988: 25: 249-61

Nunez PL. Electric fields of the brain. New York: Oxford University Press; 1981

Nunez PL. Neocortical dynamics and human EEG rhythms. New York: Oxford University Press; 1995

Ogrezeanu V, Voinescu I, Mihailescu J. "Spontaneous" recovery in aphasics after single ischaemic stroke. *Romanian Journal of Neurology and Psychiatry*. 1994; 32: 79-90

Ohya M, Senda M, Kitamura S, et al. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition poststroke aphasics: a PET activation study. *Stroke*. 1996; 27:897-903

Oken BS. Endogenous event-related potentials. En Chiappa K, ed. Evoked potentials in clinical medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:529-565

Oldfield, RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*.1971; 9: 97-113

Olivares E, Bobes MA, Aubert E, Valdés Sosa M. Associative effects with memories of artificial faces. *Cognitive Brain Research*. 1994;2:39-48

Onogi H, Ishigaki S, Nakagawasai O, Arai-Kato Y, Arai Y, Watanabe H, Miyamoto A, Tan-no K, Tadano T. Influence of memantine on brain monoaminergic neurotransmission parameters in mice: neurochemical and behavioral study. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2009 May;32(5):850-855

Orgogozo J-M. Piracetam in the treatment of acute stroke. *Pharmacopsychiatry*. 1999 Mar; 32(1):25-32

Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoeffer A.: Efficacy and safety of Memantine in patients with mild to moderated vascular dementia. *Stroke*. 2002; 33:1834-1839

Osterhout L, Holcomb P, Swinney D. Brain potentials elicited by garden-path sentences: evidence of the application of verb information during parking. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory and Cognition*. 1992a; 20: 786-803

Osterhout L, Holcomb P. Event-related potentials elicited by syntactic anomaly. *Journal of Memory and Language*. 1992b;31:785-806

Osterhout L. On the brain response to syntactic anomalies: Manipulations of word positions and word class reveal individual differences. *Brain and Language*. 1997;59(3): 494-522

Ozeren A, Sarica Y, Mavi H. Bromocriptine is ineffective in the treatment of chronic nonfluent aphasia. *Acta Neurologica Belgium*. 1995; 95: 235-238

Pantev M, Ritter R, Göertelmeyer R: Clinical and behavioural evaluation in long term care patients with mild to moderate dementia under memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und psychiatrie*. 1993;6:103-117

Papanicolaou AC, Moore BD, Deutsch G, Levin HS, Eisenberg HM. Evidence for right hemisphere involvement in recovery from aphasia. *Archives of Neurology*.1988;45:1025-1029

Papanicolaou AC, Rogers RL, Baumann SB, Saydjari C, Eisenberg HM. Source localization of two evoked magnetic field components using two alternative procedures. *Experimental Brain Research*.1990;80:44-48

Paradis M. The assessment of bilingual aphasia. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1987

Parker VM, Wade DT, Langton Hewer R. Loss of arm function after stroke: measurement, frequency, and recovery. *International Rehabilitation Medicine*. 1986;8:69-73

Parron A, Coulthard E, Husain M. Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after damage. *Curr Opin Neurol* 2005;18:675-680

Parsons CG, Stöffler A, Danysz W: Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system- too little activation is bad, too much is even worse. *Neuropharmacology* 2007; 53:699-723

Parton A, Coulthard E, Husain M. Neuropharmacological modulation of cognitive deficits after damage. *Current Opinion in Neurology*. 2005;18:675-680

Pedersen PM, Jorgensen HS, Nakayama H. Aphasia in acute stroke: Incidence, determinants, and recovery. *Annals of Neurology*. 1995; 38: 659-666

Pedersen PM, Vinter K, Olsen TS. Aphasia after stroke: type, severity and prognosis. The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovascular Diseases*. 2004; 17(1) 35-43

Peña-Casanova J, Gramunt N, Gich J. Test neuropsicológicos: Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en evidencias. Barcelona: Massom; 2004

Perea-Bartolomé MV. Clasificación del síndrome afásico. *Revista de Neurología*. 2001; 32(5):483-488

Periclou A, Ventura D, Sherman T. Pharmacokinetic study of memantine and donepezil in healthy young subjects. *European Neuropsychopharmacology*. 2003; 13(4):5398

Peskind ER, Potkin SG, Pomara N. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006; 14:704-715

Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. *Normal Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1984a; 59: 85-103

Pfefferbaum A, Ford JM. ERPs to stimuli requiring response production and inhibition: Effects of age probability and visual noise. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1988; 71: 55-63

Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM. Clinical application of the p3 component of event-related potentials. II. Dementia, Depression and Schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1984b;59: 104-124

Picton TW, Bentin S, Berg P, Donchin E, Hillyard SA, Johnson R. Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*. 2000;37:127-52

Picton TW, Hillyard S, Galamhos R Habituation and attention in the auditory system. En: Keidel WD, Neff WD. eds. *Handbook of sensorv physiology. Auditory System: Clinical and Special Topics*. VoL 3. Berlin: Springer-Verlag; 1980:343-90

Picton TW, Lins OG. Scherg M. The recording and analysis of event-related potentials. En: Boller F, Grafman J, editors. *The Handbook of Neuropsychology*. Amsterdam: Elsevier; 1995

Platt D, Horn J, Summa JD, et al. On the efficacy of piracetam in geriatric patients with acute cerebral ischemia: a clinically controlled double-blind study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 1993; 6:149-164

Pulvermüller F, Lutzenberger W, Birbaumer N. Brain rhythms of language: nouns versus verbs. *European Journal of Neuroscience*. 1996;8:937-941

Pulvermüller F, Roth VM. Communicative aphasia treatment as a further development of PACE therapy. *Aphasiology*. 1991;5:39-50

Pulvermüller F, Berthier ML. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*. 2008;22:563-599

Pulvermüller F, Hauk O, Zohsel K. Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *Neuroimage*. 2005;28:481-489

Pulvermüller F, Lutzenberg W, Birbaumer N. Electrocortical distinction of vocabulary types. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995; 94:357-370

Pulvermüller F, Lutzenberger W, Preissl H. Nouns and verbs in the intact brain: evidence from event-related potentials and high-frequency cortical responses. *Cerebral Cortex*. 1999;9:497-506

Pulvermüller F, Mohr B, Lutzenberger W. Neurophysiological correlates of word and pseudoword processing in well-recovered aphasics and patients with right hemisphere stroke. *Psychophysiology*. 2004;41:584-591

Pulvermüller F, Neininger B, Elbert T, Mohr B, Rockstroh B, Koebbel P. Constraint-induced therapy of chronic aphasia after a stroke. *Stroke*. 2001; 32:1621-1626

Pulvermüller F, Schönle PW. Behavioral and neuronal changes during treatment of mixed-transcortical aphasia: a case study. *Cognition* 1993; 48: 139-161

Pulvermüller F, Shtyrov Y. Language outsider the focus of attention: The mismatch negativity as a tool for studying higher cognitive processes. *Progress in Neurobiology*. 2006;79:49-71

Qü M, Mirtmann T, Luhmann HJ. Long term changes of ionotropic glutamate and GABA receptors after unilateral permanent focal cerebral ischemia in the mouse brain. *Neuroscience*. 1998;85:29-43

Raymer AM, Bandy D, Adair JC. Effects of bromocriptine in a patient with crossed nonfluent aphasia: a case report. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2001; 82: 139-144

Regan D. Human brain electrophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1989

Reisberg B, Doody R, Sliffier A. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348(14):1333-1341

Reisberg B, Doody R, Stoffler A. A 24-week open-label study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2006; 63:49-54

Revonsuo A, Laine M. Semantic processing without conscious understanding in a global aphasic: evidence from auditory event-related brain potentials. *Cortex*. 1996;32:29-48

Richter M, Miltner WHR, Straube T. Association between therapy outcome and right hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*. 2008;131:1391-1401

Ritter W, Simson R, Vaughan H Jr. Association cortex potentials and reaction time in auditory discrimination. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1972; 33: 547-55

Robertson IH, Murre JMJ. Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychological Bulletin*. 1999 Sep; 125: 544-575

Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1998;41:172-187

Robey RR. The efficacy of treatment for aphasic persons: a meta-analysis. *Brain and Language*. 1994; 47:582-608

Robson J, Marshall J, Min, T, Chiat S. Phonological naming therapy in jargon aphasia: Positive but paradoxical effects. *Journal of International Neuropsychology*. 1998; 4(6): 675-686

Roch-Lecours A, Peña-Casanova J, Diéguez-Vide F. *Dislexias y Disgrafias. Teoría, formas clínicas y exploración*. Barcelona: Masson, 1998

Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to the left inferior frontal cortex. *Neurology*. 2000 Dec; 55: 1883- 1894

Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*. 1984;141:1356-1364

Rösler E, Pütz P, Friederici A, Hahne A. Event-related brain potentials while encountering semantic and syntactic constraint violations. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 1993; 5:345-362

Roth VM, Schonle PW. Computer-assisted speech training for aphasic patients –STACH and WEGE- in a self-help group. *Rehabilitation*. 1992;31:91-97

Rugg MD, Coles MGH. *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press; 1995

Sabe L, Leiguarda R, Starkstein S. An open-label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology*. 1992; 42: 1637-1638

Sabe L, Salvarezza F, Cuerva AG. A randomized, double-blind, placebocontrolled study of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology*. 1995; 45: 2272-2274

Saffran EM. Aphasia: cognitive neuropsychological aspects. En: Feinberg TE, Farah MJ (eds). *Behavioral Neurology and Neuropsychology*. New York (NY): McGraw- Hill, 1997: 151-165

Salloway S. Pratt RD, Perdomo CA. A comparison of the cognitive benefits of donepezil in patients with cortical versus subcortical vascular dementia: A subanalysis of two 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Neurology*. 2003 March; 60, 5 (1): 141-142

Salloway S. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with vascular dementia demonstrate cognitive and global benefits: Results from study 308, a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurobiology of Aging*. 2002;23 (1): 219

Salmelin R, Hari R, Lousnasmaa OV, Sams M. Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*. 1994;368:463-465

Sams M Paavilainen P, Alho K, Matanen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1985; 62: 437-448

Sarno MT, Silverman M, Sands E. Speech therapy and language recovery in severe aphasia. *Journal of Speech and Hearing Research*. 1970; 13:607-623

Schuell H, Jenkins JJ, Jimenez Pabón E. Aphasia in adults. NewYork: Harper & Row; 1964

Segalowitz SJ, Zheng X. An ERP study of category priming: evidence of early lexical semantic access. *Biological Psychology*. 2009 Jan;80(1):122-129

Seidenberg MS, McClelland JL. A distributed developmental model of word and naming. *Psychological Review*. 1989;96: 528-568

Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain*. 1998; 121: 2249-2257

Shallice T. From neuropsychology to mental structure. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1988

Shapiro AK. Factors contributing to the placebo effect. Their implications for psychotherapy. *American Journal of Psychotherapy*. 1964;24:147-157

Sharbrough F, Chatrian GE, Lesser P, Lfulers H, Numen M, Picton W. American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2002;8:200-202

Shewan CM, Bandur DL. Treatment of aphasia: a language-oriented approach. Austin;1986

Shewan CM, Kertesz A. Effects of speech and language treatment on recovery of aphasia. *Brain and Language*. 1984;23:272-299

Shisler RJ, Baylis GC, Frank EM. Pharmacological approaches to the treatment and prevention of aphasia. *Aphasiology*. 2000;14(12):1163-1186

Shtyrov Y, Hauk O, Pulvermüller F. Distributed neuronal networks for encoding category-specific semantic information: the mismatch negativity to action words. *European Journal of Neuroscience*. 2004;19:1083-1092

Simmons N, Kearns K, Potechin G. Treatment of aphasia through family member training. En R. Brookshire (eds). *Clinical aphasiology conference proceedings*. Minneapolis;1987;17:106-116

Skelly M, Schinsky L, Smith R, Donaldson R, Griffin J. American Indian sign (Amerind) as a facilitator of verbalization for the oral-verbal apraxic. *Journal of Speech and Hearing Disorders*. 1974;39: 445-456

Small SL, Burton MW. Functional magnetic resonance imaging studies of language *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2002 Nov; 2: 505-510.

Small SL. A biological model of aphasia rehabilitation: pharmacological perspectives. *Aphasiology*. 2004;18:473-492.

Smith Doody R. Update on Alzheimer drugs (donepezil). *Neurology*. 2003; 9:225-229

Sparks R, Helm N, Albert M. Aphasia rehabilitation resulting from melodic intonation therapy. *Cortex*. 1974;10: 303-316

Squires K, Donchin E, Heming. RI, McCarthy G. On the influence of task relevante and stimulus probability on event-related potential components. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1977a;42: 1-14

Squires K, Donchin E, Squires K, Grossberg S. Bisensory stimulation: Inferring decision-related processes from the P300 component. *Human Perception and Performance*. *Journal of Experimental Psychology*. 1977b; 3: 299-315

Steele RD, Weinrich M, Wertz RT, Kleczewska MK, Carlson GS. Computer-based visual communication in aphasia. *Neuropsychologia*, 1989; 27(4): 409-426

Stegmayr B, Asplund K. Stroke in northern Sweden. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2003; Suppl 61: 60-69

Sutton S, Tueting P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potential. *Science*. 1967; 155: 1436-1439

Syndulko K, Hansch EC, Cohen SN. Long-latency event-related potentials in normal aging and dementia. Inc. En Courjon J. Mauguiere F, Revol M, eds. *Clinical applications of evoked potentials in Neurology*. New York: Rayen Press; 1982. p. 279-85

Szaflarski JP, Ball AL, Grether S. Constraint-induced aphasia therapy stimulates language recovery in patients with chronic aphasia after ischemic stroke. *Medical Science Monitor*. 2008; 14 (5): 243-250

Tanaka Y, Miyazaki M, Albert ML. Effect of increased cholinergic activity on naming in aphasia. *Lancet*. 1997; 350: 116-117

Tanovie, A, Alfaro, V, NeNeuroprotección con memantina (antagonista no competitivo del receptor NMDA-glutamato) frente a la excitotoxicidad asociada al glutamato en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular. *Revista de Neurología*. 2006;42 (10): 607-616

Taub E, Uswatte G, Pidikiti R. Constraint-induced movement therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation: a clinical review. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 1999;36:237-251

Taylor Sarno M. Recovery and rehabilitation in aphasia. En: Taylor Sarno M, editor. *Acquired aphasia*. 3rd edition. Academic Press, 1998a: 595-631

Taylor-Sarno M. *Acquired aphasia*. San Diego: Academic Press; 1998b

Thomas C, Altenmuller E, Marckmann G. Language processing in aphasia: changes in lateralization pattern during recovery reflect cerebral plasticity in adults. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1997 Feb; 102: 86-97

Thompson CK, Shapiro LP, Tait ME, Jacobs BJ, Schneider, SL. Training wh-question production in agrammatic aphasia: Analysis of argument and adjunct movement. *Brain and Language*. 1996; 52: 175-228

Thompson RF, Kim JJ: Memory systems in the brain and localization of a memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996; 93 (24):13438-13444

Tsz-Ming C, Kaufer DJ. Effects of donepezil on aphasia, agnosia, and apraxia in patients with cerebrovascular lesions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 2001; 13: 140

Umbricht DS, Schindl L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, Havitt DC. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57:1139-1147

van Dick CH, Schmitt FA, Olin JT, Memantine MEM MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;14:428-433

Van Petten C, Kutas M. Influences of semantic and syntactic context on open and closed class words. *Memory and Cognition*. 1991;19:95-112

Verleger R. The instruction to refrain from blinking affects auditory P3 and N1 amplitudes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1991;78: 240-51

Vihla M, Laine M, Salmelin R. Cortical dynamics of visual/semantic vs phonological analysis in picture naming. *NeuroImage*. 2006;33:732-738

Wade DT, Hower RL, David RM. Aphasia after stroke: natural history and associated deficits. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1986 Jan; 49: 11-16

Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke*. 2001;32:2093-2098

Walker-Batson D, Smith P, Curtis S. Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence. *Stroke*. 1995; 26: 2254-2259

Walker-Batson D, Unwin H, Curtis S. Use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 1992; 4: 47-50

Wambaugh JL, Kalinyak-Fliszar MM, West JE, Doyle PJ. Effects of treatment for sound errors in apraxia of speech and aphasia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1998; 41: 725-743

Warburton E, Price CJ, Swinburn K. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1999 Feb; 66: 155-161

Warrington EK, Shallice T. Category specific semantic impairments. *Brain*. 1984; 107: 829-54

Weiller C, Isensee C, Rijntjes M. Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomography study. *Annals of Neurology*. 1995 Jun; 37: 723-732

Weiller C. Imaging recovery from stroke. *Experimental Brain Research*. 1998; 123: 13-17

Wertz RT, Collins MJ, Kurtzke JF, Friden T, Brookshire RH, Pierce J. Veterans administration cooperative study on aphasia: A comparison of

individual and group treatment. *Journal of Speech and Hearing Research*.1981; 24: 580-594

Wertz RT, Weiss DG, Aten JL, Brookshire RH, Garcia-Buñuel L, Holland AL. Comparison of clinic, home, and deferred language treatment for aphasia. *Archives of Neurology*.1986; 43: 653-658

Wickramasekera I. A conditioned response model of the placebo effect. Predictions from the model. *Biofeedback self-reg*. 1980;5:5-18

Wilcock G, Möbius H-J, Stüffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500) *International Clinical Psychopharmacology*. 2002;17:297-305

Wilkinson D, Andersen HF. Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2007;24:138-145

Winblad B, Poritis N: Memantine in severe dementia: results of the M-BEST study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry*.1999; 14: 135-146

Winkler J, Suhr ST, Gage FH. Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature*. 1995; 375: 484-487

Wood C, Allison T, Goff W. On the neural origin of P300 in man *Progress in brain research*. 1980; 54: 51-56

World Medical Association declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. JAMA.1997;19;277(11):925-926

Wu JQ, Anwyl R, Rowan MJ: Beta amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus. Neuroreport. 1995; 2409-2413

Zaidel E. Auditory vocabulary of the right hemisphere following brain bisection or hemidecortication. Cortex. 1976;12:191-211

Zani A, Proverbio AM. The cognitive electrophysiology of mind. San Diego: Academic Press; 2003

Índice de Figuras

8. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Canal NMDA. Activación fisiológica y patológica	42
Figura 2. Diseño del estudio y fases temporales.....	87
Figura 3. Representación esquemática de la mesa de terapia usada.....	96
Figura 4. Esquema para el cálculo de la distancia sujeto-monitor para la correcta visualización de los estímulos	97
Figura 5. Representación esquemática del protocolo de estudio de los Potenciales Relacionados con Eventos.....	98
Figura 6. Esquema de la localización de los electrodos de registro usando el casco de electroencefalografía	100
Figura 7. Representación de un gran promedio de Potenciales Relacionados con Eventos mostrando las cuatro evaluaciones de uno de los grupos de pacientes y Cartografía cerebral de un gran promedio	103
Figura 8. Representación esquemática de un Potencial Relacionado con Eventos mostrando los intervalos analizados en nuestro trabajo de investigación	106
Figura 9. Diagrama de flujo representativo de los pacientes reclutados del estudio y los que completaron todas las fases	116
Figura 10. Estudio comparativo intragrupos del valor del WABCA en las cuatro evaluaciones del grupo de pacientes afásicos crónicos	134
Figura 11. Estudio comparativo intergrupos del valor del WABCA entre los grupos de pacientes que recibieron Memantina o Placebo.....	135
Figura 12. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) en la evaluación basal.....	139
Figura 13. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) en la evaluación basal.	140

Figura 14. Estudio comparativo intergrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) en la evaluación basal.....	141
Figura 15. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y el grupo de Memantina (evaluación 1, basal) en los electrodos CZ y T5	142
Figura 16. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos....	145
Figura 17. Estudio comparativo intergrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos....	146
Figura 18. Estudio comparativo intergrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) entre la evaluación basal del grupo de controles sanos y la segunda evaluación del grupo de pacientes afásicos.....	147
Figura 19. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5	148
Figura 20. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5.....	149
Figura 21. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de controles sanos y en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16)	150
Figura 22. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Memantina.....	153
Figura 23. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Memantina.....	154
Figura 24. Estudio comparativo intragrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Memantina.....	155

Figura 25. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5	156
Figura 26. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5	157
Figura 27. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de de Memantina (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en los electrodos CZ y T5	158
Figura 28. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5	159
Figura 29. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20).....	160
Figura 30. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas positivas (P1N1 y P2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo	163
Figura 31. Estudio comparativo intragrupos de las amplitudes de las ondas negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo	164
Figura 32. Estudio comparativo intragrupos de las latencias de las ondas positivas (P1N1 y P2) y negativas (P1N1 y N2) de las cuatro evaluaciones en el grupo de pacientes tratados con Placebo.....	165
Figura 33. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 1, basal, evaluación 2, semana 16) en los electrodos CZ y T5...	166
Figura 34. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en los electrodos CZ y T5.....	167
Figura 35. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Placebo (evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20) en los electrodos CZ y T5.....	168

Figura 36. Cartografía cerebral de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16; evaluación 3, semana 18 y evaluación 4, semana 20). Se muestran los patrones de activación cortical a los 150, 250 y 400 ms posteriores a la presentación del estímulo	169
Figura 37. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 1, basal y evaluación 2, semana 16) y el grupo de Placebo (evaluación 1, basal; evaluación 2, semana 16) en el electrodo CZ.....	173
Figura 38. Gran promedio de los ERPs obtenidos en el grupo de Memantina (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) y el grupo de Placebo (evaluación 2, semana 16 y evaluación 3, semana 18) en el electrodo CZ	174
Figura 39. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo CZ.....	175
Figura 40. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo CZ	175
Figura 41. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo T5	176
Figura 42. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo T5	176
Figura 43. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo O1.....	177
Figura 44. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes	

tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo O1 177

Figura 45. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud media en el electrodo C4 178

Figura 46. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud máxima en el electrodo C4 178

Índice de Tablas

9. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 y 2. Resumen de las características fundamentales del lenguaje en los distintos tipos de afasia.....	13
Tabla 3. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 1 del grupo de controles sanos (n=15).....	110
Tabla 4 Características de la afasia que presentaba el grupo de pacientes que recibieron Memantina	113
Tabla 5. Resultados obtenidos en el WABCA por el grupo de pacientes que recibieron Memantina (n=14).....	114
Tabla 6. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación basal del grupo que recibió memantina (n=14)	115
Tabla 7. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 2 (semana 16) del grupo que recibió memantina (n=14).....	116
Tabla 8. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 3 (semana 18) del grupo que recibió memantina (n=14).....	117
Tabla 9. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 4 (semana 20) del grupo que recibió memantina (n=14).....	118
Tabla 10. Características de la afasia que presentaba el grupo de pacientes que recibieron Placebo	120
Tabla 11. Resultados obtenidos en el WABCA por el grupo de pacientes que recibieron Placebo (n=14)	121
Tabla 12. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación basal del grupo que recibió placebo(n=14)	122
Tabla 13. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 2 (semana 16) del grupo que recibió placebo(n=14).....	123
Tabla 14. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 3 (semana 18) del grupo que recibió placebo(n=14).....	124

Tabla 15. Caracterización neurofisiológica de los ERPs obtenidos en la evaluación 4 (semana 20) del grupo que recibió placebo(n=13).....	125
Tabla 16. Resumen de las características sociodemográficas del grupo de sujetos controles sanos y pacientes afásicos crónicos.....	126
Tabla 17. Resumen de las características sociodemográficas y clínicas del grupo de pacientes tratados con Memantina y Placebo	127
Tabla 18. Estudio comparativo intragrupos del valor del WABCA en las cuatro evaluaciones del grupo de pacientes afásicos crónicos. Se muestra la media del valor del WABCA y las significaciones estadísticas en las cuatro evaluaciones en el grupo de Pacientes que recibió Memantina o Placebo	128
Tabla 19. Estudio comparativo intergrupos del valor del WABCA entre los grupos de pacientes que recibieron Memantina o Placebo. Se muestra el valor del WABCA y las significaciones estadísticas en las semanas 16, 18 y 20 del estudio	130
Tabla 20. Sujetos respondedores según la evolución del WABCA. Se muestran el número de pacientes que mejoró más de 5 puntos en el WABCA con respecto a su propia puntuación anterior en las semanas 16, 18 y 20.....	131
Tabla 21. Estudio comparativo intergrupos de la diferencia de medias en la amplitud media (AM) y la amplitud máxima (AX) en las cuatro evaluaciones en los pacientes tratados con Memantina y Placebo. Se muestra la amplitud en los electrodos CZ, T5, O1 y C4	167
Tabla 22. Estudio intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el WABCA en los pacientes que recibieron Memantina o Placebo. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, C4 y O1	177
Tabla 23. Estudio intragrupos de las correlaciones entre la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el WABCA en los pacientes afásicos crónicos. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, C4 y O1.....	179
Tabla 24. Estudio intragrupos de las correlaciones entre las diferencias de medias de la amplitud de los potenciales relacionados con eventos y el	

WABCA en los pacientes afásicos crónicos. Se muestran las correlaciones para la amplitud media (AM) y amplitud máxima (AX) en los electrodos CZ, T5, y O1	181
---	-----

Índice de Abreviaturas

10. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AAN: American Academy of Neurology
- AANS: American Association of Neurological Surgeons
- ACV: Accidente Cerebro Vascular
- AM: Amplitud Media
- AMPA: -Acido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
- ANCOVA: Análisis de la Covarianza
- Arc sin: Función Arco-seno
- ASCII: American Standard Code for Information Interchange
- ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
- AVD: Actividades de la Vida Diaria
- AX: Amplitud Máxima
- BAT: Bilingual Aphasia Test
- BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination
- BNT: Boston Naming Test
- C-ViC: Computerized Visual Communication System
- Ca 2+: Ión Calcio
- CA: Cociente de Afasia
- CIAT: Constraint-Induced Aphasia Therapy
- CNV: Contingent Negativity Variation
- CPT: Continuous Performance Test
- CSNT: Category Specific Names Test
- DV: Demencia Vascular
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- ECG: Electrocardiograma
- EDF: European Data File
- EEG: Electroencefalograma
- EEM: Error Estándar de la Media
- EPLA: Evaluación del Proceso Lingüístico de la Afasia
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERP: Event Related Potential

- ERPs: Event Related Potentials
- GABA: Ácido-Gamma-Amino-Butírico
- Hz: Herzios
- KΩ: Kilo Ohmios
- LPAA: Life Participation Approach to Aphasia
- LPT: Long Term Potentiation
- LX: Latencia Máxima
- Mg 2+: Ión Magnesio
- mg: miligramos
- MIT: Melodic Intonation Therapy
- MMN: Mismatch Negativity
- MMSE: Minimental State Examination
- ms: milisegundos
- N1: Onda negativa que aparece en primer lugar
- N2: Onda negativa que aparece en segundo lugar
- N2: Onda negativa que aparece en segundo lugar con latencia alrededor de 400 ms
- N200: Onda negativa con latencia alrededor de 200 ms
- N400: Onda negativa con latencia alrededor de 400 ms
- Na +: Ión Sodio
- NMDA: N-Metil-D-Aspartato
- OANB: Objectand Action Naming Battery
- p: significación estadística
- P150: Onda positiva con latencia alrededor de 150 ms
- P1N1: Onda positiva o negativa que aparece en primer lugar con latencia alrededor de 150 ms
- P2: Onda positiva que aparece en segundo lugar con latencia alrededor de 250 ms
- P200: Onda positiva con latencia alrededor de 200 ms
- P300: Onda positiva con latencia alrededor de 300 ms
- P600: Onda positiva con latencia alrededor de 600 ms
- PACE: Promoting Aphasics' Communicative Effectiveness

- PALPA: Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia
- PE: Potenciales Evocados
- PET: Tomografía de Emisión de Positrones
- PICA: Porch Index of Communicative Abilities
- PPSE; Potencial Postsináptico Excitador
- PPSI: Potencial Postsináptico Inhibidor
- REGIA: Rehabilitación Grupal Intensiva de la Afasia
- RET: Response Elaboration Training
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- SCA: Supported Conversation for Adults with Aphasia
- Sin: Función seno
- SND: Sound
- SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
- TAB: Test de Afasias bilingüe
- TAC: Tomografía Axial Computadorizada
- TAP: Treatment of Aphasic Perseveration Program
- TDD-HGSP: Test de Dislexias y Disgrafias – Human Frontier Science Program
- TFT: Thin Film Transistor
- VAT: Visual Action Therapy
- VCIU: Voluntary Control of Involuntary Utterances
- VLT: Verbal Learning Test
- WAB: Western Aphasia Battery
- WABCA: Cociente de Afasia de la Western Aphasia Battery
- WAV: Wave